

CENTRO DE INVESTIGACIONES MÉDICO-SANITARIAS.
ÁREA DE OFTALMOLOGÍA
DTO. DE RADIOLOGÍA y MEDICINA FÍSICA, OFTALMOLOGÍA Y
OTORRINOLARINGOLOGÍA
FACULTAD DE MEDICINA DE MÁLAGA

ANÁLISIS CUANTITATIVO DEL GROSOR DE LA CAPA DE CÉLULAS GANGLIONARES DE LA RETINA Y SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO DEL GROSOR MEDIO DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Ana González Gómez

Director: Prof. D. José Manuel García Campos

Málaga 2015


UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Ana González Gómez

 <http://orcid.org/0000-0002-1725-3122>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización
pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer
obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de
Málaga (RIUMA): riuma.uma.es

Don José Manuel García Campos, Catedrático de Oftalmología de la Facultad de Medicina de Málaga y Jefe del servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria de Málaga:

CERTIFICA:

Que Ana González Gómez, Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Málaga y especialista en Oftalmología, ha realizado bajo mi dirección el trabajo titulado “Análisis cuantitativo del grosor de la capa de células ganglionares de la retina y evolución a largo plazo del grosor de la capa de fibras nerviosas retinianas en pacientes con Esclerosis Múltiple” y, al reunir las condiciones necesarias, autorizo su defensa como tesis para obtener el grado de Doctor.

Y para que conste a todos los efectos, firmo el presente en Málaga a 12 de noviembre de 2015.

Prof. José Manuel García Campos

A mis padres, Salvador y Ana
A mi hermana, María
A Ricardo

AGRADECIMIENTOS:

Necesariamente, en primer lugar, mi más sincero agradecimiento al Profesor D. José García Campos. Sin él esta tesis no habría sido una realidad. Gracias por su apoyo, por su ayuda incondicional, por su disposición, por todas las tardes y fines de semana que me ha dedicado. Gracias por su ilusión, por su manera de vivir la oftalmología, por haber sabido transmitirnos su pasión por ella. Gracias por su humanidad y por estar siempre ahí. Simplemente, gracias por ser como es.

Al Dr. Francisco Padilla, neurólogo especialista en Esclerosis Múltiple del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Por su ayuda indispensable, por su colaboración en la recogida de datos, por la profesionalidad y cariño que demuestra a sus pacientes; por su amabilidad y por el tiempo que me ha dedicado desinteresadamente. Ha sido un placer trabajar con él.

A Rafael Fernández Gálvez, por el análisis estadístico de los datos. Hombre de ciencias y gran erudito. Como siempre, ayudándome en cualquier cosa que necesitase. Gracias por la total implicación, por su interés, por su tiempo y por todo su trabajo y apoyo.

A Antonio Soler García, compañero oftalmólogo que sembró en mí la idea de esta tesis. Gracias por los consejos y por la colaboración en la recogida de datos y en el manejo de los mismos, por haberme facilitado el camino y por el apoyo que siempre he sentido.

Al grupo control, compañeros y amigos cuyas vidas han cambiado mucho en estos seis años. Todos me han demostrado su cariño acudiendo a Málaga desde distintos sitios de Europa para la recogida final de datos.

A todos mis compañeros, miembros del servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Virgen de la Victoria, por su ánimo y su apoyo. A Laura Figueroa y a las enfermeras y auxiliares, por todas esas tardes de recogida de datos, ya que asumieron con una sonrisa la sobrecarga asistencial que supuso realizar esta tesis.

A mis amigos y familiares por estar siempre ahí, animándome en cualquier proyecto que me propongo. A mis padres, a mi hermana y a Ricardo, por la paciencia y el amor que me demuestran; ellos saben que son los pilares de mi vida.

A todos los enfermos de Esclerosis Múltiple, sobre todo a aquellos que han colaborado en esta tesis. Por su interés y colaboración en el estudio de esta enfermedad. Por sus ganas de “vivir la vida”.

ÍNDICE:

1.- ABREVIATURAS.....	8
2.- IMPORTANCIA Y JUSTIFICACIÓN.....	9
3.- OBJETIVOS.....	11
4.- INTRODUCCIÓN.....	12
4.1. Generalidades de la Esclerosis Múltiple.....	12
4.2. Neuropatología de la EM.....	13
4.3. Clínica de la EM.....	16
4.3.1. Manifestaciones oftalmológicas en la EM.....	20
4.4. Diagnóstico de la EM.....	25
4.4.1. Criterios diagnósticos de la EM.....	25
4.4.2. RM en la EM.....	27
4.5. Descripción de la CFNR y CCGR.....	29
4.6. OCT en la EM.....	31
4.6.1. Bases físicas de la OCT.....	33
4.6.2. Fisiopatología del adelgazamiento de la CFNR.....	36
4.6.3. Hallazgos tomográficos.....	37
4.6.4. OCT y RM.....	38
4.6.5. Importancia de la OCT en la EM.....	39
5.- SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODO.....	40
5.1. Protocolo de estudio.....	40
5.1.1. Criterios de exclusión.....	40
5.1.2. Distribución de los grupos de estudio.....	41
5.1.3. Protocolos de exploración.....	42

5.2. Tratamiento estadístico.....	65
6.- RESULTADOS.....	67
6.1. Parámetros clínicos.....	67
6.2. Parámetros tomográficos.....	72
6.2.1. Análisis de la CFNR.....	72
6.2.2. Estudio comparativo entre el OCT de dominio-tiempo (Stratus) y de OCT de dominio-espectral (Cirrus) en relación con la CFNR.....	77
6.2.3. Análisis de la CCGR-CPI.....	82
6.3. Correlación tomográfica con la función visual y parámetros clínicos.....	88
6.3.1. Diferencia cuantitativa en el grosor medio de CFNR (Stratus) basal y final, y correlación con la diferencia evolutiva de la AV, Pelli-Robson, CV, estado de discapacidad y tiempo de evolución.....	88
6.3.2. Correlación entre el grosor medio de la CCGR-CPI y otros parámetros: AV, Pelli-Robson, CV, grosor medio, CFNR, estado de discapacidad y tiempo de evolución.....	89
7.- DISCUSIÓN.....	95
8.- CONCLUSIONES.....	130
9.- BIBLIOGRAFÍA.....	132

1.- ABREVIATURAS:

ANR: anillo neurorretiniano

AV: agudeza visual

BHE: barrera hematoencefálica

CCGR: capa de células ganglionares retiniana

CFNR: capa de fibras nerviosas retinianas

CPI: capa plexiforme interna

CV: campo visual

DM: desviación media campimétrica

DSM: desviación standard de la media

EAE: encefalomielitis autoinmune experimental

EM: Esclerosis Múltiple

EDDSS: escala expandida del estado de discapacidad

EMRR: Esclerosis Múltiple remitente recidivante

EMPP: Esclerosis Múltiple primariamente progresiva

EMSP: Esclerosis Múltiple secundariamente progresiva

EMRP: Esclerosis Múltiple recidivante progresiva

GM: grosor macular

MAVC: mejor agudeza visual corregida

NO: neuritis óptica

OIN: oftalmoplejia internuclear

OCT: Tomografía óptica de coherencia

OD: ojo derecho

OI: ojo izquierdo

PEV: potenciales evocados

PIO: presión intraocular

RM: resonancia magnética.

SCA: Síndrome clínicamente aislado

SF: sistemas funcionales

SNC: Sistema nervioso central

2.- IMPORTANCIA Y JUSTIFICACIÓN:

La Tomografía Óptica de Coherencia (OCT) ha supuesto una revolución en la exploración oftalmológica. Basándose en el fenómeno de interferencia óptica logramos obtener imágenes, en tiempo real, de la microestructura de tejidos vivos.

Desde su nacimiento en los años noventa, ha sufrido un gran desarrollo y perfeccionamiento. En la actualidad, existe una demanda creciente del uso de la OCT, siendo una herramienta básica en el día a día del oftalmólogo, ya que podemos obtener imágenes similares a un corte histológico de las capas de la retina, del nervio óptico y, recientemente, del polo anterior.

Aunque esta técnica se ha empleado fundamentalmente en el estudio de enfermedades oftalmológicas, ha despertado gran interés en otras áreas debido a que es posible obtener información del deterioro axonal del nervio óptico. Por ello, la OCT tiene un importante papel en el campo de la neuro-oftalmología, marcando un punto de inflexión en el estudio de la neuritis óptica (NO) y, por tanto, en la Esclerosis Múltiple (EM).

La capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) está constituida por los axones no mielinizados de las células ganglionares de la retina que conformarán el nervio óptico en su discurrir hacia el cuerpo geniculado externo. De ahí la importancia de la OCT en la EM, pues nos permite valorar in vivo y de modo no invasivo el daño axonal de la neurodegeneración.

Muy recientemente se ha desarrollado una nueva aplicación de la OCT que valora el grosor de la capa de células ganglionares de la retina (CCGR). El estudio del grosor de esta capa de la retina podría aportar datos interesantes sobre el posible grado de deterioro de esta estirpe celular. De esta manera, podremos cuantificar no sólo el deterioro axonal sino la existencia o no de daño nuclear asociado, lo que nos podría indicar la existencia de una degeneración retrógrada.

Creemos que esta tesis doctoral está plenamente justificada, no sólo por la frecuencia de esta enfermedad neurológica sino porque el análisis de la CFNR y del grosor de la CCGR supone una “ventana” para la valoración del grado de deterioro

axonal mediante una técnica no invasiva y de fácil realización. La posibilidad de disponer de dos OCTs, que utilizan diferentes métodos de cuantificación del grosor de la CFNR, nos ha permitido comparar el grosor de esta estructura nerviosa, así como correlacionarla con distintos parámetros clínicos objetivos.

3.- OBJETIVOS:

Actualmente, el daño axonal ha adquirido una gran importancia en el estudio de la patogenia y evolución de la EM. Los axones de las células ganglionares no se mielinizan hasta haber atravesado la lámina cribosa, por lo que la determinación cuantitativa del grosor de la CFNR sería un método útil para valorar el daño axonal en los pacientes con EM. La OCT ha demostrado ser una prueba de fácil realización, además de haber sido validada para analizar la variabilidad del grosor de esta capa nerviosa. El análisis del grosor de esta capa de la retina mediante OCT es una técnica muy novedosa que podría aportar datos interesantes en el estudio de la EM. Son objetivos de esta tesis doctoral los siguientes:

- 3.1. Analizar la evolución del grosor medio de la CFNR en pacientes con EM con y sin antecedente de NO en un periodo de seis años.
- 3.2. Estudiar el grosor de la CCGR en pacientes con EM y su correlación con el grosor de la CFNR, en pacientes con y sin NO.
- 3.3. Estudiar la correlación entre el grosor de la CFNR y CCGR, y el grado de discapacidad, medido mediante la Expanded Disability Status Scale (EDSS).
- 3.4. Estudiar los cambios en la sensibilidad al contraste medidos con optotipo Pelli-Robson en pacientes con EM con y sin NO en un periodo medio de seis años.
- 3.5. Comparar los resultados hallados en cuanto al grosor de CFNR entre OCT de dominio temporal vs espectral.

4.- INTRODUCCIÓN:

4.1. Generalidades de la Esclerosis Múltiple:

La EM es una enfermedad crónica inflamatoria del sistema nervoso central (SNC) que afecta principalmente a adultos jóvenes (1). EM es un término inespecífico que hace referencia a “múltiples cicatrices” que se localizaban en el cerebro y en la médula espinal (1,2).

Jean-Martin Charcot realizó las primeras descripciones clínicas y anatómicas de la enfermedad, pero el término “esclerosis en placas” lo introdujo su colaborador Edme Felix Alfred Vulpian. Charcot fue el primero en identificar esta enfermedad como una entidad distinta, antes confundida con la parálisis. En 1968 publicó que las lesiones se diseminaban en el tiempo y en el espacio, y que las manifestaciones clínicas ocurrían con periodos de agudización y remisión, con predominio de afectación de la mielina, sobre todo en la región periventricular, el nervio óptico y la médula espinal (2).

La Federación Internacional de la EM, en sus datos para el año 2015, establece que aproximadamente 2.500.000 personas padecen EM. En la última década existe el consenso mayoritario de un aumento de la prevalencia e incidencia de esta enfermedad en Europa, en la cuenca mediterránea y, posiblemente, en todo el mundo. Aunque este aumento de incidencia puede deberse a una mejor detección de la enfermedad gracias a la aparición de la resonancia magnética (RM), y el de prevalencia a una mayor supervivencia de los pacientes con EM (3). Sin embargo, se ha comunicado una reducción de la actividad de la enfermedad durante el embarazo. El género influye en el curso y la gravedad de la enfermedad, siendo la EM más frecuente en mujeres con una proporción 4:1, mientras que en los varones, el curso de la EM es más grave, y la forma primariamente progresiva más frecuente (4). Esta mayor susceptibilidad por parte de las mujeres, podría estar relacionada con factores hormonales. Durante la gestación se produce una reducción de los brotes, sobre todo en el tercer trimestre de embarazo, cuando más aumentan los

niveles de estrógenos. Es más común en países fríos, alejados del ecuador y su diagnóstico rara vez ocurre en menores de 12 años y mayores de 55 (5).

La EM es la enfermedad neurológica crónica más frecuente y una de las principales causas de discapacidad en adultos jóvenes, superada únicamente por los traumatismos (6).

4.2. Neuropatología de la EM:

Se considera que la patogenia de la EM es desconocida. Se acepta que es el resultado de la interacción de una serie de factores genéticos y ambientales que provocarían una alteración de tipo autoinmune, dando lugar a la activación de la cascada inflamatoria, donde los linfocitos T y los macrófagos conducirían a la desmielinización, lesión axonal y alteración de la función neurológica.

En la actualidad, la patogenia de la EM es objeto de controversia. Para muchos expertos el componente inflamatorio y autoinmune constituye la base de la EM, y lo asocian a la presencia de infiltrados inmunitarios, la rotura de la barrera hematoencefálica (BHE) y la activación glial. Otros, sin embargo, consideran que la degeneración es la causa fundamental de la enfermedad (4). Frischer y colaboradores (7) sugieren una íntima relación entre la inflamación y la degeneración en todas las lesiones y estadios de la enfermedad. La existencia de células CD8+ en las placas de EM, la asociación con antígenos HLA II e IL-2R, la presencia de células B asociadas a las bandas oligoclonales de IgG y otros fenómenos, llevaron a Molnarfi y colaboradores a afirmar que la autoinmunidad puede ser suficiente para explicar la presencia de fenómenos inflamatorios no necesariamente asociados con procesos neurodegenerativos (8).

El hecho fundamental, que ocurre desde los momentos iniciales, es la alteración de la BHE y el paso de linfocitos T al SNC. Los anticuerpos contra los antígenos que se encuentran en la sustancia blanca y oligodendrocitos podrían provocar la desmielinización directamente por inmunidad celular, bien por la activación del complemento que induciría una citólisis, al haberse observado fragmentos de anticuerpos contra la proteína básica de la mielina en los pacientes afectos de EM;

o bien indirectamente por inmunidad humoral, induciendo la activación de macrófagos y células de la microglia que producirían citoquinas como el factor α de necrosis tumoral y el interferón γ , que generarían reacciones de nitrooxigenación y la formación de aminoácidos, componentes del complemento o enzimas proteolíticos y lipolíticos (9).

Actualmente, se considera de gran importancia a la rama innata del sistema inmunológico, ya que se la ha relacionado con los fenómenos de neurodegeneración. El papel de la microglía, y por tanto de los macrófagos, es fundamental en la inmunidad innata en el SNC; y a su vez, los macrófagos representan un papel crucial en la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE). En la EM los macrófagos M1, que son principalmente proinflamatorios, están relacionados con neurotoxicidad, y los M2, que facilitan la producción de factores de crecimiento, con la neuroprotección (4). La reactivación local de células T por contacto con macrófagos resulta ser un proceso esencial en el desarrollo de la EAE. Recientemente, se ha demostrado la relación entre los fenómenos inflamatorios meníngeos y las lesiones en la médula espinal que desencadenan fenómenos permanentes de actividad a través de las células T, que mantienen dicha inflamación, fenómeno importante al actuar como diana terapéutica de la EM en su fase progresiva (10).

Por otro lado, los astrocitos son células de linaje neuroectodérmico que forman parte de la BHE. A estas células se les han atribuido funciones estructurales, de sostén, nutrición y regeneración, así como importantes funciones inmunológicas como la neuroprotección, restringiendo la migración de moléculas y mediadores inflamatorios a través de la BHE, controlando la infiltración leucocitaria en el parénquima (4). En general, cuando se produce una lesión en el SNC, los astrocitos incrementan su tamaño y emiten prolongaciones hacia la zona lesionada, induciendo una astrogliosis reactiva local. En modelos experimentales clásicos de EAE, los astrocitos y sus prolongaciones actúan como verdaderas barreras, de tal forma que rodean los espacios perivasculares e intentan contener la extravasación de mediadores inflamatorios y células inflamatorias, limitando la extensión de la inflamación al parénquima adyacente (4). Se ha demostrado que los fenómenos inflamatorios que ocurren en la EM producirían una reducción del número de astrocitos perivasculares, y que esto constituiría uno de los mecanismos

inmunopatogénicos implicados en la disfunción de la BHE en la EM.

La inflamación es el mecanismo más inmediato de la desmielinización y la pérdida axonal, ya que retrasa o bloquea los impulsos nerviosos, dejando múltiples áreas de tejido cicatricial. Estas áreas de esclerosis se han denominado placas. Son múltiples y pueden hallarse en cualquier lugar del SNC donde la mielina esté presente, apreciándose una predilección por los nervios ópticos, sustancia blanca periventricular, cuerpo calloso, cerebelo y médula espinal (11).

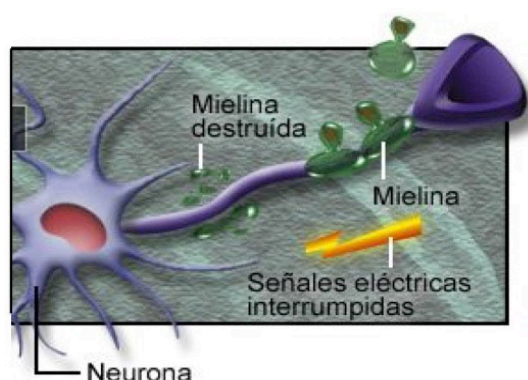


FIGURA 1: neurona con desmielinización axonal. (Imagen tomada de <http://www.javeriana.edu.co/Facultades/Ciencias/neurobioquimica/libros/neurobioquimica/esclerosismultiple.htm>)

Esta perversión de la mielina provoca un daño morfo-funcional en esta estructura, pudiendo llegar a desaparecer. En consecuencia se altera la conducción del impulso eléctrico, lo que ocasiona los síntomas de la EM por la alteración de la estructura funcional constituida por axón-mielina-oligodendrocito. Puede ocurrir tanto el bloqueo en la conducción del impulso nervioso como la hiperexcitabilidad y posterior formación de impulsos ectópicos. La causa fundamental del bloqueo es la desaparición total de los espacios internodales de mielina y la alteración en los canales de sodio, incrementando la entrada a la célula en un intento de recuperar la conducción normal (12).

Esto provoca la aparición de síntomas y signos negativos y positivos; los negativos derivados del bloqueo debido a la desmielinización o lesión axonal y los positivos por hiperexcitabilidad de las terminaciones nerviosas. Según la localización de las lesiones en el SNC tendrán lugar los distintos signos y síntomas.

4.3. Clínica de la EM:

El síntoma de comienzo más frecuente es la alteración de la sensibilidad, que se da en un 40-45%. Los pacientes sufren de parestesias o acorchamiento de uno o más miembros debidos a la alteración del haz espinotalámico. En la exploración se pueden observar diversas manifestaciones combinadas, como la hipoestesia táctil, térmica o dolorosa o la disminución de la sensibilidad profunda, como la aparición de Romberg positivo.

En el 40% de los casos aparece una alteración motora, caracterizada por la pérdida de fuerza en uno o más miembros, especialmente los inferiores, produciéndose lo que se ha denominado con el término de marcha de arrastre.

Son menos frecuentes los síntomas producidos por la alteración del tronco cerebral como la disartria, disfagia, parálisis facial nuclear o vértigo. Es típica la aparición de un nistagmo horizontal, vertical o rotatorio que puede ser un signo casi patognomónico de EM en jóvenes. Las alteraciones visuales ocurren por afectación del nervio o el quiasma, siendo frecuente la existencia de un escotoma central con disminución de la agudeza visual. En raras ocasiones, la EM puede debutar con disartria, incoordinación motora o inestabilidad de la marcha, temblor intencional, dismetría, disdiadococinesia o ataxia de los miembros, como la manifestada por la aparición de una maniobra de Romberg positiva, alteración de los esfínteres o deterioro mental (9).

Durante el curso de la enfermedad las alteraciones motoras son las más frecuentes (90-95%), seguidas de las alteraciones sensitivas y de las cerebelosas.

Manifestaciones clínicas características que se presentan en la EM son: atrofia muscular, por afectación de motoneuronas; dolor, que puede aparecer como una neuralgia del trigémino, convulsiones, disestesias como el signo de L'hermitte, que se define como sensación de calambre eléctrico que discurre por la espalda hacia los miembros inferiores al flexionar el cuello; fatiga exacerbada por el aumento de temperatura; fenómeno de Uthoff, consistente en la aparición borrosidad visual transitoria desencadenada por el ejercicio físico, el calor o el estrés emocional; trastornos cognitivos, presentes en un 40-70% de los pacientes, con mayor afectación de la memoria reciente, de la función verbal, el razonamiento conceptual, con alteraciones del lenguaje y alteraciones de la percepción visual;

cualquier tipo de epilepsia; cuadros pseudotumorales; síntomas paroxísticos narcolepsia; movimientos anormales coreo-atetósicos o balismo; alteraciones de los esfínteres, con pérdida de pequeños volúmenes de orina hasta en un 70%, y alteraciones de la esfera sexual en un 50% de los pacientes (9).

El **Síndrome clínicamente aislado** (SCA) hace referencia al primer episodio de desmielinización, correspondiéndose con el primer episodio clínico con características sugerentes de EM. Suele ocurrir en adultos jóvenes y afectar a los nervios ópticos, el tronco cerebral o la médula espinal. Aunque los pacientes suelen recuperarse de su episodio de presentación, el SCA constituye frecuentemente la primera manifestación de la EM.

Los factores de riesgo principales para el desarrollo de EM son las lesiones en la RM clínicamente silentes y las bandas oligoclonales CFS; los factores de riesgo débiles incluyen la deficiencia de vitamina D, la infección por el virus de Epstein-Barr, el tabaquismo, los genes HLA, y diversas anomalías inmunológicas.

El curso de la EM después del SCA es variable. Un tercio de los pacientes tienen un curso benigno con mínima o ninguna discapacidad después de 15 a 20 años, y la mitad podrían desarrollar EMSP con el aumento de la discapacidad. (13) Los tratamientos modificadores de la enfermedad retrasan el desarrollo de EM tras el SCA, pues tienen el potencial de prevenir o retrasar el daño tisular futuro, incluyendo desmielinización y pérdida axonal.

Características asociadas a buen pronóstico en un SCA (14):

- NO
- Solo síntomas sensoriales
- Un intervalo de tiempo largo antes de una recaída
- Sin discapacidad después de 5 años
- Una RM normal

Se asocia con mal pronóstico:

- Un inicio multifocal
- Síntomas debidos a lesiones en diferentes vías eferentes
- RM patológica

Lublin y Reingold (1) describen la forma evolutiva de la enfermedad (Figura 2):

- Remitente-recidivante (EMRR)
- Primariamente progresiva (EMPP)
- Secundariamente progresiva (EMSP)
- Recidivante progresiva (EMRP)

- **EM remitente-recidivante:** se caracteriza por cuadros bien definidos de crisis o brotes agudos de alteraciones de las funciones neurológicas con una remisión completa o parcial de los síntomas, permaneciendo sin progresión sintomatológica durante los periodos intercríticos. Ésta es la forma más común de presentación de la EM, representando hasta 85% de los casos (15).

- **EM primariamente-progresiva:** se caracteriza por progresión de la enfermedad desde el inicio de los síntomas, con mesetas ocasionales y leves periodos de mejoría con un empeoramiento continuo y gradual y mínimas fluctuaciones. Es la forma de EM más difícil de diagnosticar (16).

- **EM secundariamente-progresiva:** se caracteriza por tener una forma remitente recurrente inicial seguida de una progresión con o sin brotes ocasionales, mínimas remisiones y mesetas. Tiene un curso tan prolongado como la EMRR, incluso el 50% de los pacientes con EMRR progresa a una forma de EMSP que les condiciona brotes cada vez más severos y con mayores secuelas posteriores a cada brote, condicionando gran discapacidad (15). Los brotes siguen produciéndose aproximadamente en el 40% de los casos durante la fase secundariamente progresiva de la enfermedad. Actualmente se defiende que dichos brotes contribuyen mínimamente a la acumulación de discapacidad irreversible (4).

- **EM recidivante-progresiva:** se define como la progresión desde el inicio de la enfermedad, con desarrollo de exacerbaciones, con o sin recuperación, y que continúa progresando en los periodos intercríticos. Se considera la forma menos frecuente de EM (16).

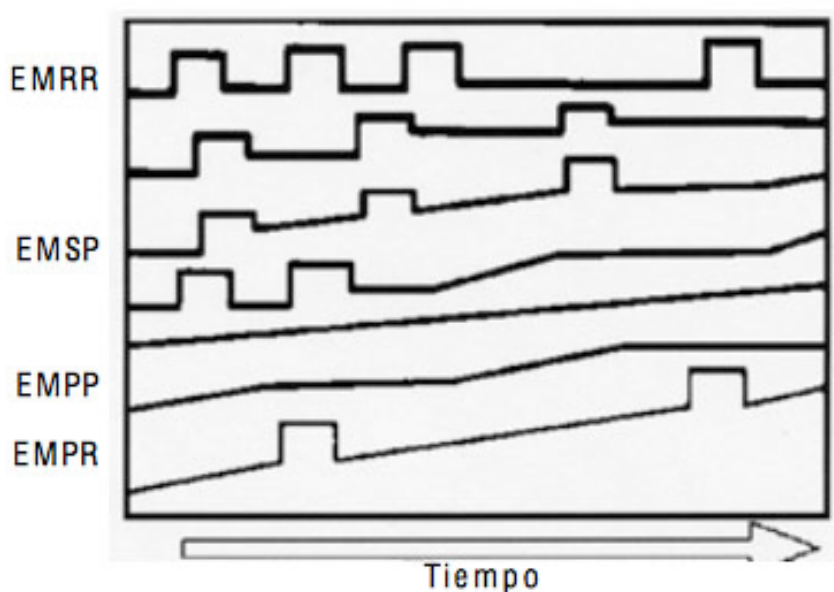


FIGURA 2: tipos de evolución de EM: EMRR, EMSP, EMPP, EMPR.

El inicio de la fase remitente-recurrente de la enfermedad (ya sea seguido por progresión secundaria o no), como el inicio de la fase progresiva (ya sea primaria o secundaria) y la aparición de niveles de discapacidad irreversible dependen esencialmente de la edad (4).

La mayoría de los pacientes se inician con un curso remitente recidivante de EM caminan en última instancia hacia una forma secundariamente progresiva. Normalmente, esta conversión se produce a un ritmo del 2-3% por año, con una mediana de tiempo para la conversión de unos 19 años (4).

Thompson y colaboradores (17) defienden que la forma primariamente progresiva puede ser considerada una entidad aparte del resto de las formas clínicas al presentar características clínicas, patológicas y de imagen diferentes. En el año 2.000, publicaron los criterios diagnósticos de la forma EMPP.

Los pacientes con EM se caracterizan por la extrema variabilidad en su curso y su pronóstico. Así, el espectro de la enfermedad se extiende desde los casos silenciosos hasta las formas más graves de desmielinización aguda. Por tanto, predecir con exactitud el pronóstico para cualquier paciente individual es tremendamente complejo (4).

4.3.1. Manifestaciones oftalmológicas en la EM:

La alteración visual, que aparece en el 80% de los pacientes con EM, es una de las principales causas de discapacidad en la EM. Lo más frecuente es que se presente como pérdida de AV o como alteración en la motilidad ocular.

La forma de presentación inicial que nos sugiere el diagnóstico de EM suelen ser síntomas visuales, motores o sensoriales en la mayoría de los casos.

Cosburn y colaboradores (18) afirman que el 18% de los 1.424 pacientes estudiados debutaban con síntomas visuales. Un análisis de 14.969 pacientes realizado por la MSBase cohorte mostraba un resultado similar (27%). En un estudio de 105 pacientes con EM pediátrica, la clínica inicial afectaba la vía visual en un 25% de los casos (18).

La proporción de los fenotipos de recaídas se modifican con el tiempo, ya sea por la edad del paciente o bien por el tiempo transcurrido desde la presentación clínica de la enfermedad. La incidencia de alteraciones visuales, sensoriales y del tronco cerebral disminuyen con el tiempo. Sin embargo, los síntomas piramidales (sobre todo los relacionados con los miembros inferiores), alteraciones esfinterianas y del cerebelo, suelen ser más frecuentes.

Además del tiempo de desarrollo de la enfermedad, el sexo puede influir en los patrones de recaída de la EM. Las mujeres tienden a presentar recaídas visuales y sensoriales con más frecuencia que los hombres, en los que son más frecuentes las recaídas con síntomas piramidales, tronco cerebral y cerebelo (18).

El fenotipo de las recaídas también se ha asociado con la acumulación de discapacidad a largo plazo. Los estudios muestran que el impacto de las recaídas con fenotipo piramidal o esfinteriano adoptan resultados predictivos de discapacidad más pobres que los que cursan con ataques del cerebelo y el tronco cerebral, que presentaron resultados mixtos (19). Sin embargo, los ataques con las características de la NO se asociaron con resultados de discapacidad más favorables.

La **NO** es una de las manifestaciones más comunes de la EM. Es un proceso inflamatorio y/o desmielinizante que afecta al nervio óptico y se caracteriza por una disminución de agudeza visual unilateral con escotoma frecuentemente central, fotofobia, dolor que se exagera con los movimientos oculares, alteración

en la saturación de los colores y defecto pupilar aferente, la pupila de Marcus Gunn. Es raro que se desarrolle de forma bilateral, siendo en este caso asimétrica y más marcada en un ojo.

El “Optical Neuritis Treatment Trial” (ONTT) (20) sostiene que el riesgo a desarrollar EM a los 10 años de un primer episodio de NO es de un 38% en adultos, aumentando a un 56% si se acompaña de lesiones desmielinizantes en la RM.

La incidencia de NO es mayor en mujeres, con una relación de 5 a 1. Los pacientes suelen describir una “niebla”, “nube” u “oscurecimiento” con alteración en la percepción de los colores. Puede ir progresando durante la primera semana, tras lo cual la visión suele ir mejorando lentamente llegando a conseguir frecuentemente una visión normal o casi normal en la mayoría de los casos en semanas o meses. Los síntomas visuales suelen ir precedidos y acompañados por dolor retroocular que empeora con el movimiento del ojo, por la tracción de los músculos extraoculares sobre el nervio óptico inflamado en el anillo de Zinn.

La alteración campimétrica más frecuente es el escotoma central, aunque pueden darse también defectos altitudinales. No es raro encontrar anomalías campimétricas leves en el ojo adelfo.

El defecto pupilar aferente relativo tiende a persistir en el tiempo, así como la diferencia de la sensibilidad al brillo entre ambos ojos.

La NO puede corresponder a la presentación inicial de EM en un 15-20% de los casos; como a su vez puede estar presente en cerca del 50% de los pacientes con diagnóstico de EM (21). Distintos estudios han demostrado diferencias regionales en el riesgo de conversión de NO a EM, presentando menores riesgos las poblaciones latinas y de Japón (México: 12%, Japón: 8,3%), comparado con USA y Europa (13% a 87%). En Taiwán, observó una probabilidad de desarrollar EM de un 5,92% en un plazo de 2 años y de 14,28% en el seguimiento a 5 años (22, 23).

Los pacientes con EM cuyo signo de presentación fue la NO, evidencian un curso más benigno de la enfermedad si se comparan con otros compromisos monofocales (14). Dentro de los SCA monofocales, la NO se presenta como la segunda en frecuencia (21%) tras la afectación de vías largas, que supone un 46%, considerándolas en su conjunto (14).

Estudios de seguimiento del ONTT (24), han planteado que las NO recurrentes y la persistencia de alteraciones de AV son más frecuentes en pacientes con EM. Las

recurrencias próximas al primer episodio de NO también serían sugerentes de mayor riesgo de conversión en EM (25), Por otro lado la NO bilateral simultánea, tendría menor riesgo de conversión (26). Dentro de los factores de riesgo asociados a la conversión de NO a EM, se destacan (14, 27),

- Pleocitosis mononuclear y bandas oligoclonales en LCR
- Edades jóvenes
- Mujeres
- Estación: invierno
- Presencia de HLA- DR2 positivo
- Focalidad que incluye otro compromiso asociado

Se pueden diferenciar dos tipos de NO según la localización:

- **Papilitis:** inflamación uni o bilateral de la cabeza del nervio óptico. Cursa con edema del nervio óptico e incluso “estrella macular” incompleta. Este tipo es infrecuente, así como la presencia de hemorragias peripapilares.

- **Neuritis retrobulbar:** los pacientes presentan visión borrosa, pero mediante observación oftalmoscópica el nervio óptico tiene un aspecto normal, ya que la desmielinización ocurre por detrás de la papila.

En la mayoría de los casos la lesión es retrobulbar. Con el tiempo la papila puede palidecer como resultado de la pérdida axonal y la gliosis. La mayoría de los pacientes a los 2 o 6 meses recuperan por completo la visión, pudiendo persistir la desaturación de los colores.

Según el ONTT la probabilidad de desarrollar EM ante el primer episodio de NO es de un 56% en aquellos pacientes que presentaban una o más lesiones características de la EM en RM, comparado con el 22% de aquellos que no la presentaban (20). Asimismo, se demostró que el 90% de los pacientes mejoraron en un año a visiones de 20/40 o más independientemente del tratamiento, tras comparar la efectividad de corticoides orales, intravenosos y placebo. Observaron la ausencia de beneficio en el pronóstico visual a largo plazo en relación con no tratar, ni en la disminución del número de recurrencias. Sin embargo, en el grupo de pacientes tratados con corticoides intravenosos la probabilidad de desarrollar EM clínicamente definitiva era menor que en los otros dos grupos a los 2 años, por lo que actualmente existe la tendencia a usar

esta pauta de tratamiento en fase aguda. El tratamiento con corticoides es motivo de controversia, pues esa diferencia en el desarrollo de la enfermedad no se apreciaba a los 3-5 años, sin embargo existen algunos defectos en el diseño del estudio que no hacen del todo fiable este resultado (28).

Los estudios recientes de Kapoor (29) y Wakakura (30) sobre la utilidad de los corticoides intravenosos concluyen que no existe un beneficio real a medio-largo plazo, aunque el número de pacientes de estos estudios era menor, así como el periodo de seguimiento.

La finalidad del tratamiento es conseguir la recuperación de la función visual y la prevención de evolución a una EM. Según los resultados del estudio ONTT ninguna fórmula de tratamiento es mejor que la propia historia natural de la enfermedad, recuperando de forma espontánea una buena AV la mayoría de pacientes. Sabemos que la terapia intravenosa con megadosis de esteroides acelera la recuperación visual pero no mejora la AV final, mientras que los corticoides orales están contraindicados actualmente, ya que pueden aumentar el riesgo de recurrencias. En cuanto a reducir la tasa de conversión a EM existen estudios que muestran que el tratamiento precoz con Interferón beta en administración intramuscular o subcutánea en pacientes con un brote monosintomático (como podría ser la NO) y alto riesgo de conversión a EM reduce la tasa de desarrollo a EM al 35% tras dos años de seguimiento, siendo del 50% para los pacientes sin tratamiento. Además reduce el número de nuevas lesiones activas en la RM e un 50% (31-34). Sin embargo, en un ensayo de fase II aleatorizado, doble ciego y comparado con placebo combinando Riluzol a Interferón β -1a intramuscular (35), se demostró que los pacientes con Riluzol desarrollaron en mayor número nuevas lesiones en T2 frente a placebo; con lo cual, pese a los que apoyan el efecto neuroprotector del Riluzol, no se redujo la progresión de la atrofia cerebral en pacientes con EMRR en sus estadios iniciales.

El estudio TOPIC (35) es un ensayo de fase III aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar dos dosis de teriflunomida (7 mg y 14 mg) frente a placebo en pacientes con síndrome clínico aislado en seguimiento a dos años. Los resultados muestran que la teriflunomida 14 mg reduce el riesgo de conversión a EM clínicamente definida en un 42,6% frente a placebo (el 37% con teriflunomida 7 mg), así como el riesgo de aparición de una nueva recaída o lesión

en la RM en un 35% frente a placebo (el 31% con teriflunomida 7 mg).

El estudio de extensión a 20 años con Acetato de Glatiramero, relaciona este fármaco con una actividad de la enfermedad estable y con bajos niveles de progresión de la discapacidad. En cuanto al Laquinimod, la reducción observada en el riesgo de la discapacidad basada en la reducción en la tasa de brotes fue seis veces superior a la esperada. Se defiende que los efectos terapéuticos del Laquinimod sobre la progresión de la discapacidad serían atribuibles a su supuesta actividad neuroprotectora y, en parte, a sus propiedades antiinflamatorias; lo cual apoya la idea del mecanismo de acción dual del Laquinimod (35).

Aunque menos frecuentemente, la EM puede provocar síntomas secundarios a procesos de desmielinización que afectan a regiones de la vía óptica distintos a NO. La presentación dependerá del territorio afectado, desde hemianopsia heterónima bitemporal si se afecta el quiasma óptico, a distintas formas de hemianopsia homónima si se afectan las radiaciones ópticas.

La EM puede cursar con alteraciones en la **motilidad ocular** que van desde parálisis o paresias nucleares o fasciculares que afectan a nervios aislados hasta oftalmoplejías de carácter bilateral. La **oftalmoplejia internuclear** (OIN) es un trastorno de la motilidad ocular horizontal que consiste en pérdida de adducción unilateral y nistagmus horizontal en la abducción contralateral. La convergencia está preservada. Se debe a la lesión del fascículo longitudinal medial ipsilateral. Cuando la OIN es bilateral, es muy sugestiva de EM.

Aproximadamente del 2 al 4% de los pacientes con EM desarrollan **nistagmus pendular**. Consiste en oscilaciones oculares rápidas de pequeña amplitud en posición primaria de la mirada. Los pacientes se quejan de oscilopsia o movimiento subjetivo de los objetos, y de pérdida de agudeza visual al no poder realizar adecuadamente la acomodación.

La **uveítis** es una manifestación poco frecuente en el contexto de la EM, aunque es 10 veces más común que en la población general. Las formas de presentación más frecuente son la pars planitis y la panuveítis. Biousse y colaboradores (36)

describen una incidencia de 1% entre los pacientes afectados. Las incidencias de estudios previos la sitúan entre 0,4% y el 26,9%.

Entre un 10-36% de los pacientes con EM presentan **periflebitis retiniana**, mostrando una incidencia mayor en aquellos pacientes con enfermedad activa, hasta el punto que su presencia podría servir como marcador de actividad (37). No suele aparecer en las proximidades del NO y oftalmoscópicamente se observan delgadas líneas blanquecinas en los márgenes de la vena, asociado a veces a exudación y hemorragias.

4.4. Diagnóstico de la EM:

El diagnóstico de la EM se basa en la demostración clínica y paraclínica de diseminación de lesiones en el espacio y el tiempo, y la exclusión de otros trastornos neurológicos. El diagnóstico de certeza sería la demostración histológica de múltiples áreas de lesiones inflamatorias con desmielinización (placas) en el SNC.

No existen síntomas o signos patognomónicos de EM, pero suelen ser pacientes adultos jóvenes, con dos o más episodios agudos o subagudos de disfunción neurológica, con resolución espontánea.

4.4.1. Criterios diagnósticos de la EM:

En 1983 Poser (38) y colaboradores establecieron los criterios diagnósticos teniendo en cuenta hallazgos clínicos y pruebas paraclínicas como análisis del líquido-cefalorraquídeo (LCR) y estudios neurofisiológicos. La RM no se incluía en estos criterios puesto que no estaba suficientemente desarrollada.

Los criterios de Poser (Tabla 1) se basan en el conocimiento y desarrollo de una serie de conceptos: (9)

-Brote: síntomas de disfunción neurológica de más de 24 horas. El tiempo entre dos brotes no debe ser inferior al mes, presentándose en muchas ocasiones con distintos síntomas.

-Remisión: mejoría hasta la desaparición de los síntomas presentes al menos durante 24 horas, permaneciendo al menos 1 mes libre de síntomas.

-Lesiones separadas: aquellas que aparecen en distintas localizaciones del neuroeje, con un periodo mínimo de 15 días entre ellas.

-Exclusión: síntomas secundarios a la alteración del sistema nervioso periférico que no se aceptan como componentes de un brote, así como cefaleas de tipo migraña o mixtas, depresiones, convulsiones o alteraciones de la conciencia.

-Evidencia clínica: presencia de algún signo clínico anormal en la exploración neurológica aunque sea registrado por la historia clínica. Se debe demostrar como una lesión del SNC ha producido síntomas por medio de una correcta valoración neurológica, técnicas de neuroimagen y potenciales evocados.

-Diagnóstico de apoyo de laboratorio: por síntesis intratecal de Ig G y bandas oligoclonales en el LCR.

CATEGORÍA	DATOS NECESARIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE EM
EM Clínicamente definida	2 brotes y evidencia clínica de dos lesiones separadas
EM Clínicamente definida con apoyo de laboratorio	2 brotes, evidencia clínica de una lesión y paraclínica de otra lesión separada (potenciales evocados, ...)
EM Clínicamente probable	2 brotes y evidencia clínica de una lesión

Tabla 1.- criterios diagnósticos de Poser.

En 2001, McDonald (39) introdujo la RM en los criterios diagnósticos de la EM y en el año 2005 fueron actualizados por Polman (Tabla 2). Según estos criterios, la evidencia de diseminación temporal y espacial de las lesiones sugestivas en RM es suficiente para el diagnóstico de EM, incluso antes que la progresión clínica haya tenido lugar (40).

PRESENTACIÓN CLÍNICA	DATOS NECESARIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE EM
2 ó más brotes y 1 evidencia clínica objetiva de 2 ó más lesiones	Ninguno
2 ó más brotes y evidencia clínica objetiva de 1 lesión	<ul style="list-style-type: none"> - Diseminación en espacio demostrado por RM - Ó 2 ó más lesiones sugestivas de EM en RM y LCR positivo - Ó esperar otro brote que implique una topografía diferente
1 brote y evidencia clínica objetiva de 2 ó más lesiones	<ul style="list-style-type: none"> - Diseminación en el tiempo demostrada: - Por RM - Ó un segundo brote
1 brote y 1 lesión clínicamente objetiva (presentación monosintomática o síndrome clínico aislado)	<ul style="list-style-type: none"> - Diseminación en el espacio en RM - Ó 2 ó más lesiones sugestivas de EM en RM y LCR positivo - Y diseminación en el tiempo, demostrada: · Por RM · Ó un segundo brote
Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM	<ul style="list-style-type: none"> - Un año de progresión de la enfermedad (determinado retrospectiva y prospectivamente) - Y 2 ó más de los siguientes: · RM cerebral positiva (9 lesiones en T2 ó 4 ó más lesiones en T2) con PEV positivos · RM medular positiva (dos o más lesiones focales en T2) · LCR positivo

Tabla 2.- criterios diagnósticos de McDonald Modificados (Polman).

4.4.2. RM en la EM:

La RM es la prueba más sensible, ya que puede determinar la extensión de las lesiones y diferenciar si son naturaleza aguda o crónica. A veces, las imágenes en la RM pueden preceder a los síntomas clínicos.

La forma convencional de la RM es muy sensible y específica para el diagnóstico de EM (39). La señal en modo T2 es hiperintensa, mostrando lesiones focales debido al edema, daño tisular, inflamación o daño axonal (Figura 3). En el modo T1, las imágenes aparecen hipointensas y son más difíciles de apreciar.

Las lesiones de la EM muestran predilección por la sustancia blanca periventricular. Son visibles en fases iniciales y adoptan un patrón lineal, con progresivo crecimiento.

El contraste con gadolinio fue una aportación importante en el diagnóstico de

esta enfermedad, ya que difunde por las alteraciones de la BHE en la fase inflamatoria inicial, aunque la localización de las lesiones puede estar influenciada por la cantidad de contraste administrado. Parece que constituye el primer evento detectable en RM. Es una técnica que informa indirectamente acerca de la histopatología, puesto que el paso de contraste a través de la BHE significa perversión en el funcionamiento de esta estructura (41).

La RM craneal detecta lesiones hasta en un 95% y la cérvico-medular hasta en un 75% de los casos (9). Debe realizarse conjuntamente a la vez que la clínica, teniendo en cuenta aquellos criterios de diseminación espacial y dispersión temporal, es decir, 2 o más episodios de disfunción neurológica.

Se han observado lesiones silentes, es decir, presencia de una lesión en la RM sin déficit neurológico; al igual que pueden aparecer lesiones importantes que traducen una clínica menos relevante de la esperada.

Los criterios de RM para establecer la diseminación espacial y temporal de McDonald y modificados por Polman son los siguientes (40):

-Criterios para la demostración de diseminación *temporal* de las lesiones:

- Presencia de una lesión que realce con gadolinio por lo menos tres meses después del inicio del cuadro, si no está en el mismo lugar que en el evento inicial.
- Presencia de una nueva lesión en T2 si aparece en cualquier momento comparada con una RM realizada por lo menos treinta días después del evento inicial.

-Criterios para la demostración de diseminación *espacial* de las lesiones:

Presencia de tres de los siguientes criterios:

- Al menos una lesión que realce con gadolinio o nueve lesiones hiperintensas en T2 si no hay realce con gadolinio.
- Al menos una lesión infratentorial.
- Al menos una lesión yuxtacortical (en sustancia blanca subcortical).
- Al menos tres lesiones periventriculares.

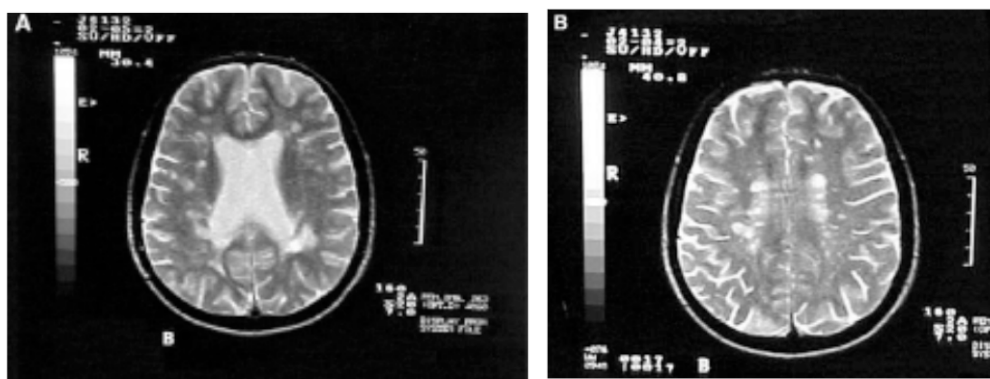


FIGURA 3: imágenes hiperintensas en T2.

La RM también se ha utilizado para el estudio del nervio óptico. Para ello se han empleado técnicas combinando la supresión de la grasa circundante con realce con Gadolinio y la secuencia de recuperación de inversión cortas (STIR). Hickman y colaboradores (42) han demostrado que en la fase aguda existe un incremento en la superficie del nervio óptico debido al proceso inflamatorio. Sin embargo, cuando los pacientes son evaluados a largo plazo, el nervio óptico sufre una disminución de su área secundaria a la atrofia.

4.5. Descripción de la CFNR y CCGR:

Las células ganglionares de la retina poseen un único axón que se dirige hacia la zona más interna de la retina para constituir la CFNR.

El mayor número de las células ganglionares se encuentra en la mácula (entre el 30-50%), con un número aproximado de entre 32.000 a 38.000 por mm^2 (43); por tanto, la mácula es el mejor lugar de la retina para valorarlas, teniendo en cuenta además que la densidad de las células ganglionares en el área foveal es menos variable que en la retina periférica.

Cabe destacar que la CFNR no sólo está compuesta por dichos axones; también forman parte de ella los astrocitos y los vasos sanguíneos. Las prolongaciones de los astrocitos especializados (o células de Müller) forman una especie de canales por los que discurren los axones, que se distribuyen de forma organizada, de modo que aquellos que proceden de las células ganglionares retinianas que se sitúan en las áreas más cercanas a la papila se localizan por debajo de los que provienen de

la periferia. Todos estos axones confluyen en la cabeza del nervio óptico de forma ordenada.

Se puede afirmar que la CFNR posee una distribución topográfica característica (Figura 4). Los axones que se originan en la retina nasal, superior e inferior se dirigen prácticamente con una disposición rectilínea hacia la papila y los que proceden de la zona temporal se disponen con un trayecto más curvilíneo alrededor de la mácula, formando un rafe horizontal temporal a la mácula. El haz papilomacular lo conforman los axones que discurren desde la fovea hacia el borde temporal de la cabeza del nervio óptico (44).

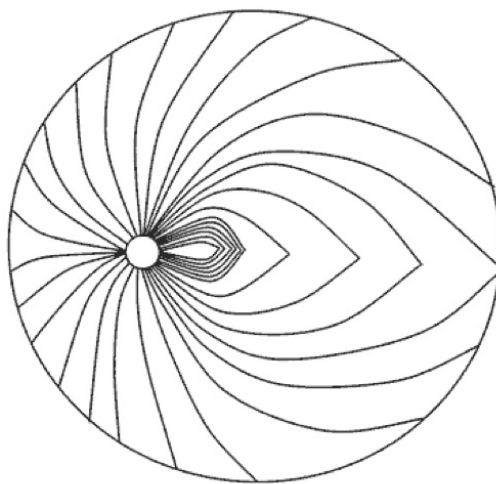


FIGURA 4: distribución de la CFNR. (Imagen tomada de “estudio de la CFNR en el estrabismo infantil”. Arch Soc Esp Oftalmol 2006)

El anillo neuroretiniano (ANR) está formado por los haces que ocupan la parte más externa de la papila. En el centro se localiza lo que definimos como excavación, que no contiene axones, únicamente los vasos centrales y su tejido conectivo.

Cuando los axones entran en la papila para salir del globo ocular por el canal escleral posterior realizan un giro, por lo que la flexión de las fibras puede dar lugar a distintas variaciones anatómicas del grosor de la CFNR peripapilar (45).

La lámina cribosa es un enrejado que se forma mediante los dos tercios más internos de la esclera a través del foramen escleral. Sirve de soporte mecánico a las fibras y vasos. Posteriormente, los axones se mielinizan y confluyen en el cuerpo

geniculado lateral. Las meninges recubren al nervio óptico, fusionándose con el tejido escleral.

4.6. OCT en la EM:

La degeneración axonal contribuye al desarrollo de atrofia cerebral y se relaciona con la discapacidad de la enfermedad. La pérdida axonal, en contraste con la desmielinización, no es reversible, por lo que es causa de discapacidad mantenida.

Ya en 1977, Quigley y colaboradores demostraron en primates que la transección del nervio óptico provocaba una degeneración retrógrada axonal que finalmente afectaba a las células ganglionares (46). Kerrison, en 1994, confirmó la presencia de atrofia en capa de células ganglionares retiniana (CCGR) y en la CFNR en pacientes que presentaban atrofia del nervio óptico, mediante análisis histológicos (12).

Estos hallazgos fueron de gran importancia, pues mediante nuevas técnicas que consiguieran medir la atrofia de la CCGR y CFNR se podría cuantificar el proceso de degeneración. Parisi y colaboradores (47) demostraron por primera vez el adelgazamiento de la CFNR mediante OCT en pacientes con EM y antecedentes de NO.

Por ello, la llegada de la OCT ha supuesto una auténtica revolución en el manejo de estos pacientes con EM, pues nos permite analizar cuantitativamente, de un modo no invasivo, e in vivo la CFNR y, por tanto el daño axonal; pero además, muy recientemente, esta técnica permite cuantificar el grosor de la CCGR.

Los axones de las células ganglionares constituyen aproximadamente el 82% del espesor de la CFNR, el resto, en su mayoría, está formado por glía (48). La gran ventaja de la OCT es su gran accesibilidad al SNC, pudiendo valorar parte del estado del mismo mediante el estudio de la retina y el nervio óptico de manera fácil, incruenta, rápida y reproducible. Pero además nos permite estudiar el daño axonal independientemente del estado de la mielina, ya que los axones de las células ganglionares no se mielinizan hasta atravesar la lámina cribosa (49). Además podemos monitorizar de forma objetiva la evolución de la enfermedad, siendo una herramienta muy útil para el seguimiento de los pacientes.

En la fase aguda de una papilitis la OCT nos muestra un engrosamiento más o menos acentuado de la CFNR, y a partir del mes y medio se puede detectar si ha existido deterioro o pérdida de las fibras nerviosas. Entre el tercer y sexto mes se suele estabilizar, salvo en el caso de pacientes con EM o con nuevas recurrencias. En el caso de la neuritis retrobulbar no se evidencian cambios significativos en el espesor de la CFNR en la fase aguda, aunque en algunos pacientes se ha descrito con OCT-Stratus un discreto engrosamiento, sobre todo en el cuadrante inferior (50).

La pérdida de visión en fase aguda y el número de recurrencias son los parámetros que influirán en el adelgazamiento de la CFNR, y no se afectan por el tratamiento intravenoso con esteroides (51). La presencia o ausencia de edema no se correlaciona con el pronóstico visual, ni con el grado de adelgazamiento de la CFNR. Se ha demostrado que un brote de NO produce daño en los axones y se manifiesta por la palidez posterior de la papila y la pérdida de espesor de la CFNR.

En los pacientes diagnosticados de EM, se ha demostrado que la pérdida axonal se produce en las primeras etapas de la enfermedad. Esta es una de las razones para apoyar la administración precoz de fármacos neuroprotectores. Por ello, es útil la monitorización de la pérdida axonal en la EM para analizar tanto la evolución como la respuesta al tratamiento; de ahí la importancia creciente de la OCT, pues permite monitorizar de manera sencilla, no invasiva, rápida, cómoda, sensible, precisa y reproducible el estado de la CFNR y de la CCGR.

Recientemente se ha demostrado la existencia de una correlación significativa entre el grado de adelgazamiento de la CFNR, la AV, la desviación media (DM) de la perimetría y la sensibilidad al contraste. Se estima que se produce una pérdida de una línea de AV en la escala de Snellen y sensibilidad al contraste por cada 5 micras de adelgazamiento del valor promedio de la CFNR en la OCT (52).

En los pacientes con EM existe un mayor adelgazamiento de la CFNR al compararlos con controles sanos, pero además existe alteración de dicha capa incluso en pacientes que no han tenido antecedentes clínicos de NO, lo cual podría reabrir el debate etiológico al sugerir la existencia de daño axonal no asociado a inflamación, dando más importancia a la neurodegeneración.

4.6.1. Bases físicas de la OCT:

El fundamento de la OCT está basado en la *interferometría óptica*, lo cual le valió a Albert Michelson el Premio Nobel en 1907. En un principio fue ideada para medir distancias con gran exactitud. Aplicando este concepto básico de óptica a la OCT se ha conseguido medir distancias en los distintos tejidos del fondo de ojo e interpretarlas según la respuesta a la luz de dichos tejidos. Es decir, la OCT se basa en el retraso de la luz emitida después de ser reflejada por las distintas estructuras oculares. (53)

Emplea una luz de baja coherencia o luz blanca. La fuente de emisión es un diodo superluminiscente que se acopla al interferómetro de fibra óptica. Su longitud de onda es de 820 nm en el modelo Stratus y 843 nm en el modelo Cirrus, casi imperceptible por el ojo humano (54). El haz de luz se divide en dos haces: uno hacia las estructuras del fondo de ojo y el otro hacia un espejo de referencia que está colocado a una distancia conocida. La reflexión del haz procedente de la retina y la procedente del espejo se combinan y se procesan por el interferómetro de Michelson (55). El interferómetro suma las dos ondas y el detector crea las imágenes tomográficas según las características de las ondas reflejadas (Figura 5).

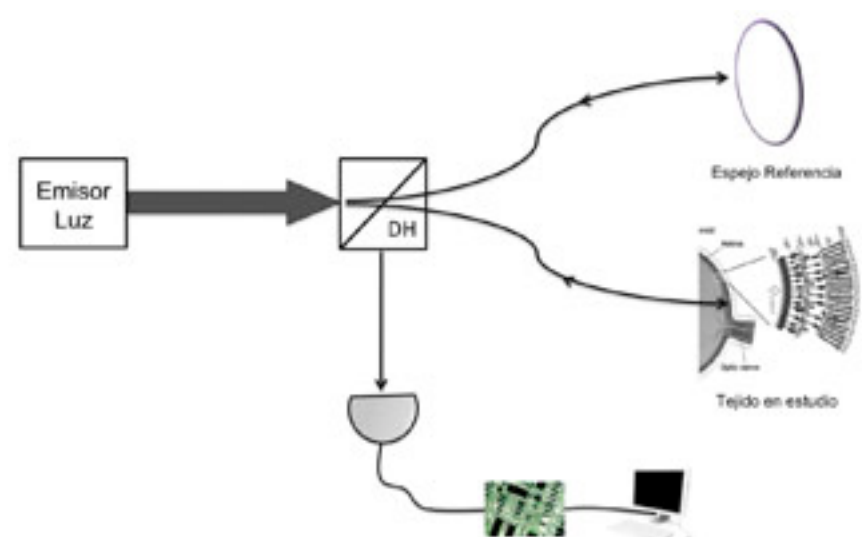


FIGURA 5: Bases físicas de la OCT. El generador emite la luz infrarroja que será dividida en dos en el divisor de haces (DH) hacia el espejo de referencia y hacia la retina, que emitirán un haz de luz de vuelta que serán procesados para generar una imagen. (Imagen tomada de la Revista de Neurología 2012; 54: 557)

Cuando la luz alcanza un tejido sufre fenómenos de absorción, dispersión y transmisión:

- La luz absorbida es la que el tejido transforma en calor. Esta energía no se puede emplear en el estudio porque la absorción hace que se quede en el tejido.
- La dispersión hace que la luz cambie de dirección al atravesar tejidos heterogéneos, y este cambio es aleatorio. La parte de la luz dispersada continúa en la dirección opuesta a la que fue emitida dando lugar a lo que se conoce como reflectividad.
- La luz transmitida es aquella que continúa su trayectoria inicial, a pesar de la absorción y la dispersión, para llegar a tejidos más profundos.

La OCT se basa en estos fenómenos. Por tanto, la luz reflejada, que se dispersa en la misma dirección y sufre poca o ninguna absorción, constituye la señal de procesamiento dominante con esta técnica. La luz que es absorbida por el tejido no llega al detector, con lo cual no es procesada. La luz que sufre dispersión, pero con mínima absorción, puede ser detectada si la dirección es la misma que la del detector, pero requiere una coherencia espacial y temporal de la luz reflejada.

En la retina el haz de luz recorre las distintas capas y emitirá una onda de luz de regreso hacia el receptor, según la distinta absorción o refringencia. Cada una de las medidas longitudinales muestra el comportamiento de un determinado tejido a la luz. El resultado se expresa según la reflectividad del mismo: una reflectividad alta implica una alta resistencia al paso de la luz (exudados, drusas, fibrosis) y una reflectividad baja indica una mínima resistencia, es decir, escasa retrodispersión (cavidades quísticas, edema...) (56). Las distintas reflectividades serán representadas en una “falsa” escala de colores, desde un máximo de -50 dB hasta un mínimo de -95 dB, donde el espectro blanco-rojo corresponde con una alta reflectividad y el espectro negro-azul con baja reflectividad (57).

La representación gráfica de las distintas distancias recogidas por el fenómeno de la interferencia nos permite obtener una imagen axial (A scan).

Tras obtener los sucesivos A scan contiguos y alineados (de 128 a 786 muestras) se construye una imagen bidimensional estructural de barrido, donde

cada A scan se compone, en el modelo Stratus, de 1024 puntos de datos. Las distintas emisiones de luz se registran en un fotodiodo para ser remitidas posteriormente a un procesador de imágenes electrónico y poder ser visualizadas.

El final del proceso será una imagen bidimensional que se correlaciona con las estructuras del fondo del ojo. En ella encontramos, desde la zona superior a la inferior, las siguientes reflectividades: el vítreo se observa como una zona de baja reflectividad (negro); en la retina podemos encontrar distintas reflectividades (Figura 6). Las capas que van desde la membrana limitante interna a la capa plexiforme externa tienen una reflectividad media (verde-amarillo). La capa de los fotorreceptores tiene una reflectividad baja (azul), por la disposición en paralelo de los fotorreceptores y el haz de luz. El epitelio pigmentario retiniano se muestra intensamente hiperreflectivo (rojo). Cabe destacar que las áreas de la superficie retiniana más cercanas al nervio óptico presentan mayor reflectividad por su disposición perpendicular al haz de luz, y además su grosor aumentará a medida que se aproxime al nervio óptico. Esta zona hiperreflectiva (rojo) corresponde a la CFNR (58).

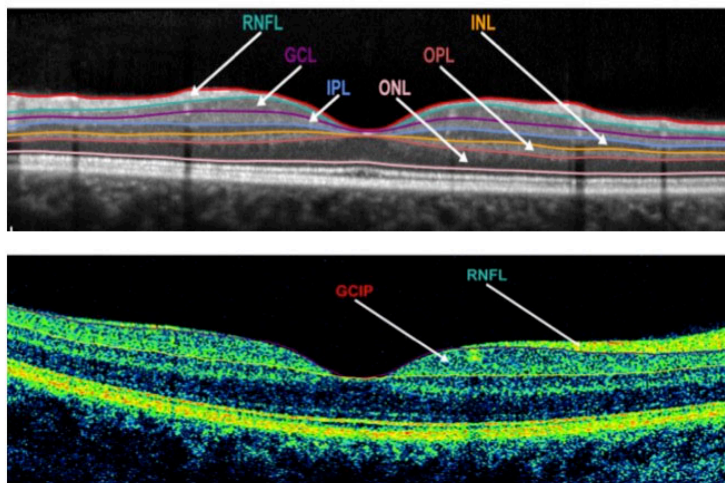


FIGURA 6: segmentación tomográfica de la retina. RNFL: capa de fibras nerviosas retinianas, GCL: capa de células ganglionares de la retina, GCIP: capa de células ganglionares y capa plexiforme interna, IPL: capa plexiforme interna, INL: capa nuclear interna, OPL: capa plexiforme externa, ONL: capa nuclear externa. (Imagen tomada de Reliability of intra-retinal layer thickness estimates. PLOS ONE September 2015)

Los tomógrafos iniciales (por ejemplo OCT Stratus) empleaban la tecnología dominio-tiempo, donde un láser de 800 nm estudia un solo punto en un tiempo (400 escáneres axiales por segundo) con una resolución de 10 micras. Con estos aparatos no se podían adquirir imágenes tridimensionales. Sucesivamente se han ido desarrollando nuevos tomógrafos emplean en la tecnología dominio-espectral (por ejemplo OCT Cirrus), donde la diferencia radica en la inmovilidad del espejo de referencia y en la existencia de un espectrómetro que elimina las interferencias de las distintas profundidades simultáneamente en base a la transformación de Fourier. Así se obtienen imágenes cincuenta veces más rápidas, de mayor calidad y se pueden realizar imágenes tridimensionales.

4.6.2. Fisiopatología del adelgazamiento de la CFNR:

Cualquier patología que implique un daño del nervio óptico producirá deterioro en los axones que lo forman y, por tanto, disminución en el grosor de la CFNR y, con el paso del tiempo, la pérdida de células ganglionares debido a una degeneración retrógrada (59). Así, un episodio de NO provocará una alteración en la CFNR detectable por la OCT. Aunque hay que tener en cuenta que el adelgazamiento de la CFNR no es específico de la EM, actualmente existe un interés creciente en el estudio de la aplicabilidad de la OCT en diferentes patologías degenerativas del SNC (60).

El mecanismo por el que se produce este adelgazamiento, en el caso de no haber padecido una NO, no está claro. Reich y colaboradores [15] relacionaron el daño en las radiaciones ópticas observadas en la RM cerebral con el adelgazamiento en la CFNR; así apoyan la influencia de la degeneración retrógrada transináptica de las fibras que se han desmielinizado en una zona más distal de la vía visual (61). Diferentes estudios defienden podría existir un daño primario de la retina con degeneración de las capas nucleares internas y externas que ocurre de forma independiente al daño de la sustancia blanca o de la desmielinización del nervio óptico (60). Otros postulan que se puede producir una desmielinización ‘subclínica’ en el nervio óptico, pues al igual que podemos encontrar alteración en

los potenciales evocados visuales sin haber tenido clínica de NO, se podría hallar alteración en la CFNR (60).

4.6.3. Hallazgos Tomográficos:

A partir de un episodio inicial de NO la OCT puede detectar la pérdida axonal como un adelgazamiento de la CFNR que, como hemos visto, se produce principalmente en los primeros tres a seis meses, aunque después tiende a estabilizarse. Los estudios prospectivos estiman que existe entre un 20 a 25% de pérdida en el espesor de la CFNR en comparación con el ojo no afectado (62).

La pérdida axonal afecta de manera difusa a todo el área peripapilar de la CFNR y suele detectarse por OCT unos dos meses después del evento, estabilizándose a partir de los seis meses. Generalmente el patrón de adelgazamiento que se observa en las neuropatías suele diferir del que se presenta en el glaucoma. El cuadrante temporal suele ser el más afectado, lo que refleja la afectación del haz papilomacular, que transmite la información visual fina y del color. Característicamente este cuadrante aparece respetado en el glaucoma hasta estadios avanzados de la enfermedad (50).

Las formas de EMSP cursan con un adelgazamiento de la CFNR mayor que en las formas de EMPP, seguido por las formas EMRR. Esto podría deberse a una diferencia en la extensión del proceso en las distintas formas clínicas (50).

Al realizar el análisis macular de pacientes con EM se ha observado una reducción del volumen y espesor macular mayor en los ojos que han sufrido NO que en aquellos sin historia de NO. Este adelgazamiento ocurre en el sector central más que en la región periférica, y es mayor en las formas de EMSP.

La monitorización por OCT de la mácula sería muy interesante en pacientes en tratamiento con Fingolimod, pues puede producir edema macular.

Recientemente, nuevos avances en la OCT han permitido estudiar y cuantificar otra de las capas de la retina: la CCGR. El grosor de la CCGR sufre un adelgazamiento independiente del estado del nervio óptico, habiéndose hallado más alteraciones en el grosor de esta capa que en el de la CFNR (63). Estos datos podrían implicar que la degeneración axonal retrógrada culminaría con la muerte de la célula ganglionar. Otros apoyan la hipótesis de una neurodegeneración

retiniana primaria (64). En cualquier caso, el análisis de esta capa podría aportar datos fisiopatológicos muy interesantes en el estudio de la EM.

4.6.4. OCT y RM:

La reproductibilidad, comodidad y facilidad de realización de la OCT ha despertado el interés en estudiar la posible relación entre parámetros no convencionales de la RM cerebral que miden volúmenes cerebrales y el grosor de la CFNR. La relación entre la CFNR y el volumen lesional (tanto en T1 como en T2) es escasa, y se encuentran datos contradictorios al analizar la relación entre la CFNR y el volumen de sustancia blanca y, sobre todo, de sustancia gris.

Kallenbach y colaboradores (65) analizaron la CFNR y grados de atrofia cerebral en pacientes que padecieron NO como presentación de un síndrome clínico aislado en el mes anterior, realizando OCT en el ojo afecto y en el contralateral. No hallaron diferencias en cuanto al grosor de la CFNR, ni en los diferentes volúmenes cerebrales analizados entre los pacientes y los controles sanos. Recientemente, el mismo grupo ha publicado un estudio en el que demuestran que el grosor de la CFNR a los seis meses se relaciona con parámetros de RM funcional (66).

En pacientes con EM sin NO, la pérdida axonal parece correlacionarse mejor con parámetros de la RM que en aquellos que han sufrido NO. El grosor de la CFNR se correlaciona de forma más intensa con la atrofia cerebral en la EMRR que en la EMSP (62). Esto podría ser debido a que los parámetros a medir se encuentran ya deteriorados, y detectar una mayor disminución sería difícil; además, la mayoría de los pacientes con EMSP presentan un deterioro clínico debido al acúmulo de la enfermedad medular en lugar de a la enfermedad cerebral. Noval et al (62) no encontraron correlación entre el volumen macular y las características de la RM. Sin embargo, Gordon-Lipkin (67), Grazioli (68) y Siger (69) obtuvieron que los pacientes con mayor deterioro del grosor de la CFNR y el volumen macular mostraban una mayor pérdida del volumen cerebral. Recientemente, Knier et al (70) han observado que los pacientes con síndromes clínicamente aislados y radiológicamente aislados se comportan de manera similar en relación a la actividad paraclínica de la enfermedad en la RM, y la reducción de los volúmenes

de la CFNR y el aumento de la capa nuclear interna y externa predicen actividad de la enfermedad y se asocian a progresión de la EM.

Se está comenzando a estudiar la relación entre los parámetros tomográficos y la atrofia regional de la sustancia blanca y la gris. En estadíos precoces de la EM, el grosor de la CFNR y el volumen macular se correlacionan con el volumen cerebral global y con el de la sustancia blanca, no así con la gris (71). Sin embargo, es la atrofia de la sustancia gris una característica temprana de la EM, y se asocia con mayor fuerza a la discapacidad que la sustancia blanca (72).

Actualmente, se están desarrollando numerosas técnicas de RM no convencional para la evaluación de la neurodegeneración, como la imagen por tensor de difusión, la transferencia de magnetización, la espectroscopia, la técnica doble inversión recuperación y la tomografía por emisión de positrones (73). Aunque estas técnicas no convencionales parecen correlacionarse bien con discapacidad en la EM, suelen consumir mucho tiempo, son costosas y no están disponibles rutinariamente en la práctica clínica. Además, estas mediciones pueden verse afectadas por la inflamación, la edad, y el tratamiento. Por tanto, sigue siendo interesante el estudio de técnicas que puedan evaluar la neurodegeneración in vivo (74).

4.6.5. Importancia de la OCT en la EM:

La singularidad de la OCT radica en que, al permitirnos medir la CFNR, aporta datos sobre el daño axonal del proceso neurodegenerativo que ocurre en la EM sin la contaminación del proceso desmielinizante, ya que la CFNR está desprovista de mielina (50). En el momento actual la OCT supone un importante biomarcador en la EM. Recientemente se ha demostrado la existencia de un adelgazamiento progresivo en la CFNR en pacientes con EM, incluso en aquellos que no han tenido nuevos episodios de NO. Esto sugiere que podría subyacer un daño axonal subclínico. Ya que actualmente están surgiendo novedosos fármacos modificadores de la evolución de la enfermedad y potencialmente neuroprotectores, la OCT se presenta como una herramienta útil para monitorizar y valorar el efecto de dichas terapias.

5.- SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODO:

5.1. Protocolo de estudio:

El estudio incluye 65 sujetos explorados en las consultas de oftalmología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria de Málaga. El grupo de pacientes diagnosticados de EM fue remitido desde la Unidad de Gestión de Neurología del mismo hospital. Todos los pacientes firmaron un consentimiento, siendo informados previamente de los objetivos de la investigación.

Aunque algunos autores consideran que se debe incluir un sólo ojo de cada paciente para el correcto análisis estadístico debido a la posibilidad de que las mediciones tomográficas se correlacionen entre ambos ojos, en nuestro estudio hemos analizado cada ojo por separado porque cada ojo puede verse afectado de manera diferente, sobre todo en pacientes que han sufrido un episodio de NO unilateral.

5.1.1. Criterios de exclusión:

- Patología oftalmológica que pudiese cursar con disminución del grosor de la CFNR (glaucoma, glaucoma de tensión normal, neuropatía óptica isquémica anterior, retinopatía diabética panfotocoagulada... (75, 76, 77)).
- Patología oftalmológica que provocase pérdida de AV independientemente de su localización.
- Pacientes con opacidades del cristalino.
- Pacientes con presión intraocular (PIO) superior a 21 mm de Hg.
- Pacientes con ametropía esférica superior a 6 dioptrías o cilindro superior a 3 dioptrías.
- Pacientes que hubiesen presentado episodio de NO u otro brote de la enfermedad en los 6 meses previos de la inclusión en el estudio. Se

excluyeron también aquellos pacientes que tuvieron algún episodio de NO en los 6 meses previos a finalizar el estudio.

- Pacientes con AV <0,1

5.1.2. Distribución de los grupos de estudio:

Realizamos un estudio prospectivo donde los pacientes fueron evaluados al inicio del estudio (momento basal) y una media de seis años después (momento final). Los pacientes fueron divididos en los siguientes grupos:

- **Grupo I:** 15 pacientes (30 ojos) libres de enfermedad y reclutados entre el personal médico, enfermería y auxiliares del hospital Clínico Universitario. Este grupo fue utilizado como grupo control. Cabe destacar que el grupo control fue el mismo en toda la evolución del estudio.
- **Grupo II:** 50 pacientes diagnosticados de EM que finalizaron el estudio. En estos pacientes se analizó la evolución cuantitativa del grosor de la CFNR y del grosor macular mediante OCT de dominio temporal, así como de otros parámetros clínicos. Además, en este mismo grupo se realizó un estudio cuantitativo transversal del grosor de la CFNR, grosor macular y grosor de la CCGR mediante OCT de dominio espectral, así como de otros parámetros clínicos.

El tamaño muestral al inicio del estudio fue de 75 pacientes (150 ojos). El grupo control inicial estaba constituido por 17 pacientes (34 ojos), dos de los cuales no finalizaron el estudio por no haberse podido localizar. El grupo de pacientes diagnosticados de EM constaba de 57 pacientes (114 ojos), pero finalizaron el estudio 50 pacientes (100 ojos). Los motivos de la pérdida de tamaño muestral en este grupo fueron:

- Pacientes que no completaron el estudio:
 - Un caso de fallecimiento
 - Tres casos de no colaboración por motivos personales.
- Pacientes que fueron eliminados del estudio:

- Un caso de detección tumoración intracraneal durante el tiempo de evolución del estudio, por lo que se derivó a la Unidad de Neurocirugía del Hospital Carlos de Haya para ser intervenido. Este paciente finalizó el estudio pero decidimos no incluirlo en el análisis de resultados por la posible interferencia de su proceso intracraneal.
- Dos pacientes que, aunque en principio su error refractivo era cero, habían sido intervenidos previamente de cirugía refractiva y, al explorar el fondo de ojo, se les detectó una coriorretinopatía miópica con papilas pequeñas y oblicuas y cono de atrofia peripapilar. Ambos finalizaron el estudio pero han sido excluidos.

5.1.3. Protocolo de exploración:

En los pacientes con EM se registraron los siguientes parámetros clínicos y se realizaron las siguientes exploraciones, tanto en la visita inicial como en la final:

- **Edad:** la edad se registró como valor numérico entero.
- **Sexo:** fue registrado con valor numérico 1 para el sexo masculino y 2 para el femenino.
- **Exploración del polo anterior y posterior:** la exploración del polo anterior se llevó a cabo mediante lámpara de hendidura B-9-900 de la casa Haag Streit (Switzerland) y para observar el polo posterior se utilizó la misma lámpara de hendidura con lente de no contacto Volk de 90D (USA).

La finalidad de estas exploraciones fueron detectar la presencia de alguna patología ocular que pudiera modificar los resultados de la AV, prueba de sensibilidad al contraste y campimetría, o alterar los registros cuantitativos del grosor de CFNR.

- **Historia de Esclerosis Múltiple:** en los pacientes reclutados para el estudio con diagnóstico de EM se registraron los siguientes datos:
 - a. Tiempo de evolución de la enfermedad, desde el momento de su diagnóstico, expresado en años.
 - b. Tiempo de evolución desde la exploración oftalmológica basal o inicial a la final, expresado en años y en meses.
 - c. Número de episodios de NO previos a comenzar el estudio, cuantificado en datos numéricos enteros.
 - d. Fecha desde el primer episodio de NO, contabilizada en meses.
 - e. Número de episodios de NO acontecidos durante el estudio.
 - f. Tipo de tratamiento al que estaban sometidos los pacientes, tanto previos al inicio del estudio, como posibles modificaciones, y tratamiento actual. Se registró además el tiempo de cada uno de los tratamientos expresado en meses.
 - g. Forma clínica de la EM:
 - Remitente Recidivante
 - Primariamente Progresiva
 - Secundariamente Progresiva
- **Escala de Gravedad de la EM:** se empleó la escala EDSS (Expanded Disability Status Scale) para la valoración del daño neurológico. Esta escala utiliza una puntuación entre 0 y 10, donde se asigna el valor 0 al paciente asintomático y el 10 a la muerte por EM.

Fue definida por Kurtzke en 1961 (78) (tabla 3), para ser ampliada por el mismo autor en 1983 (79) (tabla 4). Para proporcionar un valor de la actividad clínica del paciente se asigna una puntuación según el examen clínico, aunque la función vesical e intestinal se determina basándose en la anamnesis del paciente. Esta escala evalúa los siguientes sistemas funcionales (SF): piramidal, visual, cerebeloso, sensorial, tronco del encéfalo, vesical e intestinal. Dentro de ellos existen unos principales y otros menores según la frecuencia de aceptación. Se consideran principales al sistema piramidal, cerebeloso, sensorial y troncoencefálico.

Para adjudicar la puntuación de gravedad a los pacientes se le realizó un cuestionario a cada uno de ellos. Posteriormente, se contrastaron los resultados con el neurólogo especialista en EM de nuestro hospital. Se realizó una valoración a inicio del estudio y otra final para poder detectar aquellos pacientes que hubiesen sufrido alguna modificación en dicha escala.

ESCALA DE DISCAPACIDAD FUNCIONAL DE KURTZKE

FUNCIÓN PIRAMIDAL
0- Normal 1- Signos anormales sin discapacidad 2- Discapacidad mínima 3- Paraparesia o hemiparesia leve o moderada, monoparesia grave 4- Paraparesia o hemiparesia marcada, tetraparesia moderada o monoplejía 5- Paraplejía, hemiplejía o tetraparesia severa 6- Tetraplejía
FUNCIÓN CEREBELOSA
0- Normal 1- Signos anormales sin discapacidad 2- Ataxia leve 3- Ataxia moderada del tronco o las extremidades 4- Ataxia grave de todas las extremidades 5- Discapacidad para realizar movimientos coordinados debido a la ataxia. V- Desconocida X- Se añade a cada cifra cuando la presencia de debilidad dificulta el examen
FUNCIÓN DEL TRONCO CEREBRAL
0- Normal 1- Presencia de signos 2- Nistagmo moderado u otra discapacidad leve 3- Nistagmo grave, debilidad extraocular marcada o discapacidad moderada relacionada con otros pares craneales 4- Disartria marcada u otra discapacidad significativa 5- Discapacidad para deglutir o hablar V- Desconocida
FUNCIÓN SENSITIVA
0- Normal 1- Disminución leve de la sensibilidad vibratoria y del reconocimiento táctil de figuras sobre la piel en 1 ó 2 extremidades 2- Ligera disminución de la sensibilidad táctil, dolorosa o postural y/o disminución moderada de la sensibilidad vibratoria exclusivamente en 3 ó 4

extremidades
 3- Disminución moderada de la sensibilidad táctil, dolorosa o postural y/o pérdida de la sensibilidad vibratoria principalmente en 1 ó 2 extremidades o ligera disminución de la sensibilidad táctil o dolorosa y/o disminución moderada de todas las pruebas propioceptivas en 3 ó 4 extremidades
 4- Disminución marcada de la sensibilidad táctil ó dolorosa ó pérdida de la propiocepción, sólo o asociadas, en 1 ó 2 extremidades o disminución moderada de la sensibilidad táctil o dolorosa y/o disminución importante de la sensibilidad propioceptiva en más de 2 extremidades
 5- Pérdida de la sensibilidad en 1 ó 2 extremidades como característica predominante o disminución moderada de la sensibilidad táctil o dolorosa y/o pérdida de la propiocepción en la mayor parte del cuerpo por debajo de la cabeza
 6- Pérdida de la sensibilidad por debajo de la cabeza como característica predominante
 V- Desconocida

FUNCIÓN INTESTINAL/VESICAL

0- Normal
 1- Goteo al inicio de la micción, urgencia miccional o retención urinaria de grado leve
 2- Goteo inicial, urgencia y retención intestinal o urinaria de grado moderado o incontinencia urinaria infrecuente
 3- Incontinencia urinaria frecuente
 4- Necesidad de sondaje prácticamente constante
 5- Pérdida de función vesical
 6- Pérdida de función vesical e intestinal
 V- Desconocida

FUNCIÓN VISUAL

0- Normal
 1- Escotoma con agudeza visual corregida mejor que 20/30
 2- Escotoma con agudeza visual máxima corregida de 20/30-20/59 en el ojo peor
 3- Escotoma de gran tamaño en el ojo peor ó disminución moderada en los campos, pero con una agudeza visual máxima (corregida) de 20/60 a 20/99.
 4- Disminución significativa del campo visual con una agudeza visual máxima corregida de 20/100-20/200 en el ojo peor; grado 3 más agudeza visual de 20/60 o menos en el ojo mejor
 5- Agudeza visual máxima corregida menor de 20/200 en el ojo peor; grado 4 más agudeza visual máxima de 20/60 o menos en el ojo mejor
 6- Grado 5 más agudeza visual máxima de 20/60 o menos en el ojo mejor
 V- Desconocida
 X- Se añade a los grados 0-6 cuando existe palidez papilar temporal

FUNCIÓN CEREBRAL (O COGNITIVA)

0- Normal
 1- Alteración del estado de ánimo (sin afectar a la puntuación de la EDA)
 2- Deterioro leve de la actividad mental

3- Deterioro moderado de la actividad mental 4- Deterioro marcado de la actividad mental (síndrome cerebral crónico moderado) 5- Demencia o síndrome cerebral crónico grave o incompetente V- Desconocida
OTRAS FUNCIONES
0- Ninguna 1- Cualquier otro signo neurológico atribuible a la EM (especifíquese) V- Desconocida

Tabla 3.- Escala funcional EDSS de Kurtzke: criterios de puntuación.

ESCALA DE DISCAPACIDAD AMPLIADA (EDSS)

0	Exploración neurológica normal (grado 0 en todos los SF, aceptando función cerebral grado 1).
1.0	Sin discapacidad, signos mínimos en un SF (es decir, grado 1 en cualquier función que no sea la cerebral).
1.5	Sin discapacidad, signos mínimos en más de un SF (más de un grado 1 en cualquier función que no sea la cerebral).
2.0	Discapacidad mínima en un SF (grado 2 en uno de ellos y 0 ó 1 en el resto).
2.5	Discapacidad mínima en 2 SF (grado 2 en 2 SF y 0 ó 1 en el resto).
3.0	Discapacidad moderada en un SF (grado 3 en un SF y 0 ó 1 en el resto), o discapacidad leve en 3 ó 4 SF (grado 2 en 3/4 SF y 0 ó 1 en el resto), aunque con plena capacidad de deambulación.
3.5	Plena capacidad de deambulación con discapacidad moderada en un SF (un grado 3) y grado 2 en 1 ó 2 SF, o grado 3 en dos SF o grado 2 en 5 SF (0 ó 1 en el resto).
4.0	Plena capacidad de deambulación sin ayuda durante gran parte del día; capacidad de trabajar la jornada completa, no obstante presenta ciertas limitaciones para realizar una actividad plena o necesita ayuda mínima; caracterizado por una discapacidad relativamente grave consistente habitualmente en grado 4 en un SF (0 ó 1 en el resto) o una combinación de grados menores que excedan los límites de los puntos anteriores.
4.5	Plena capacidad de deambulación sin ayuda durante gran parte del día; capacidad de trabajar la jornada completa, no obstante presenta ciertas limitaciones para realizar una actividad plena o necesita ayuda mínima; caracterizado por una discapacidad relativamente grave consistente habitualmente en grado 4 en un SF (0 ó 1 en el resto) o una combinación de grados menores que excedan los límites de los puntos anteriores. Capaz de andar unos 300 metros sin ayuda ni descanso.

5.0	Capacidad de andar unos 200 metros sin ayuda ni descanso; discapacidad lo suficientemente grave como para afectar a la actividad diaria habitual (por ejemplo: trabajar la jornada completa sin medidas especiales). (Equivalente a un grado 5 en un solo SF y 0 ó 1 en el resto o una combinación de grados menores que suelen superar las especificaciones del punto 4.0).
5.5	Capacidad de andar unos 100 metros sin ayuda ni descanso; discapacidad lo suficientemente grave como para impedir la actividad diaria habitual. (Equivalente a un grado 5 en un solo SF y 0 ó 1 en el resto o una combinación de grados menores que suelen superar a los del punto 4.0).
6.0	Necesidad de ayuda intermitente o constante unilateral (bastón, muleta o corsé) para andar unos 100 metros con o sin descanso. (Equivalente a combinaciones de más de dos grados 3+ en los SF).
6.5	Necesidad de ayuda bilateral constante (bastones, muletas o corsé) para andar unos 20 metros sin descansar. (Equivalente a combinaciones de más de dos grados 3+ en los SF).
7.0	Incapaz de andar más de 5 metros incluso con ayuda y limitado esencialmente a permanecer en silla de ruedas; capaz de desplazarse solo en la silla de ruedas y de levantarse de ella; permanece en la silla de ruedas unas 12 horas diarias. (Equivale a combinaciones de más de un grado 4+ en los SF y, muy raramente a un grado 5 de la función piramidal únicamente).
7.5	Incapaz de dar unos cuantos pasos; limitado a permanecer en silla de ruedas; puede necesitar ayuda para levantarse de la silla; capaz de desplazarse solo en la silla, aunque no todo el día; puede necesitar una silla de ruedas con motor. (Equivale a combinaciones de más de un grado 4+ de los SF).
8.0	Limitado esencialmente a estar en cama o sentado o a ser trasladado en silla de ruedas, aunque puede permanecer fuera de la cama gran parte del día; capaz de realizar gran parte del aseo personal; puede utilizar las manos eficazmente. (Equivale a combinaciones de grado 4+ en varios sistemas).
8.5	Limitado a permanecer en cama gran parte del día; puede utilizar parcialmente las manos y realizar algunas labores de aseo personal. (Equivale a combinaciones de grado 4+ en varios sistemas).
9.0	Paciente encamado e inválido; puede comunicarse y comer. (Equivale a combinaciones de grado 4+ en la mayoría de los sistemas).
9.5	Paciente encamado e inválido total, incapaz de comunicarse eficazmente y de comer o de deglutir. (Equivale a combinaciones de grado 4+ en casi todos los sistemas).
10	Muerte por EM.

Tabla 4.- Escala de discapacidad ampliada (EDSS).

- **Exploración de la AV:** la AV se determinó utilizando la escala de optotipos Snellen (Escala de Ulloa) en el momento basal y final del estudio. Tiene impresas siete líneas de letras. Las dos primeras tienen dos letras, y las otras líneas disponen de mayor número de letras pero de menor tamaño. La determinación de la AV fue realizada monocularmente, iniciándose con el ojo derecho (OD), a una distancia de cinco metros, utilizando siempre el mismo optotipo y la misma intensidad luminosa. El nivel de AV que obtiene el paciente al ser explorado se establece con la línea de letras más pequeña que pueda leer con precisión. Todas las letras están diseñadas en un ángulo de cinco minutos, a diferentes distancias. Los resultados obtenidos en cada ojo se han expresado en valores numéricos (escala decimal). Para realizar el análisis estadístico evolutivo se excluyeron los pacientes que presentaron NO durante el estudio.
- **Determinación de la presión intraocular (PIO):** se realizó con tonómetro de aplanación Perkins (Clement-Clarke International), previa instilación de una gota de Fluotest (Alcon, El Masnou, Barcelona). Los datos fueron registrados en valores numéricos enteros.
- **Test de sensibilidad al contraste (Pelli-Robson)** (Figura 7): el test de sensibilidad al contraste (Pelli-Robson, Clement-Clark International) es una lámina de 97x82 cm que consta de 16 tripletes de letras de 4,9 x 4,9 cm (tamaño de letra 20/100), con diferentes secuencias de letras.

A un metro de distancia, las letras pueden ser vistas por un paciente con AV de 20/675 o mejor. Cada triplete de letras tiene el mismo contraste. El contraste va disminuyendo de manera sucesiva en cada triplete de letra, por un factor de 0,15 unidades de logaritmo. El test finalizada cuando el sujeto tan sólo es capaz de visualizar una de las tres letras del triplete. Los rangos del panel van desde el 96% en la parte superior e izquierda hasta el 1% en el triplete inferior derecho. El rango luminoso

del test fue de 60 a 120 cd/m². Se considera dentro de la normalidad una puntuación desde 1,6 a 2,40.

En todos los pacientes se realizó el test después de la determinación de la AV, tanto monocularmente como bilateralmente. Para realizar el análisis estadístico del test de Pelli-Robson binocular se incluyeron en el grupo de pacientes sin NO aquellos sujetos que no habían padecido episodio alguno de NO en ninguno de sus dos ojos. En el grupo de pacientes con NO se incluyeron los sujetos que presentaban antecedente de NO de manera unilateral, es decir, se excluyeron los pacientes que habían sufrido NO en ambos ojos. Se excluyeron también los ojos que habían presentado NO en el transcurso del estudio para analizar la evolución de este test, ya que la presencia de un episodio de NO podría sesgar el estudio evolutivo.

Los valores que aportamos en nuestro estudio son logaritmos (1/contraste). Se ha recogido como valor el del último triplete del cual el paciente es capaz de reconocer al menos dos letras.



FIGURA 7: test de sensibilidad al contraste (Pelli-Robson)

- **Campimetría:** a todos los pacientes del grupo de EM se les realizó, al inicio y al final del estudio, una campimetría utilizando la estrategia SITA FAST 24-2 (Swedish Interactive Thresholding Algorithm), con el estímulo III, mediante el analizador del campo Humphrey III (Carl Zeiss, Ophthalmic Systems INC, Humphrey Division, Dublín CA). (Figura 8)

Mediante este protocolo se analizaron los 24 grados centrales a través de 54 estímulos. El software realiza además un análisis cuantitativo del porcentaje de falsos positivos y negativos, con el fin de determinar la

validez de la prueba. Para ser incluidos en nuestro estudio, los pacientes no debían superar el 20% de estos parámetros campimétricos.

En el estudio se analizan:

- Defectos difusos: pérdida difusa del campo visual (CV).
- Defectos localizados: indican alteraciones altitudinales, arciformes, escalones nasales, cuadrantanopsias y aumento de la mancha ciega.
- Desviación media (DM): es la media de las desviaciones de los resultados campimétricos a partir de la base de datos corregida en función de la edad. Los valores obtenidos se expresan en decibelios (dB).
- Desviación standard de la media (DSM): cuantifica el daño focal, relacionando la diferencia entre un punto determinado y el contiguo.
- Puntos de sensibilidad inferior a 5.
- Puntos de sensibilidad inferior a 1.

Para realizar el análisis estadístico donde se compara la campimetría basal o inicial con la final se excluyeron aquellos pacientes que durante el estudio cursaron con NO para que este evento no sesgase los resultados evolutivos.



FIGURA 8: campímetro Humphrey III (Carl Zeiss)

- **Tomografía Óptica de Coherencia (OCT):**

A. Estudio de la Capa de Fibras Nerviosas de la retina (CFNR)

El estudio de la CFNR fue realizado con dos aparatos de adquisición de imagen tomográfica diferentes, tanto al grupo control como al grupo de pacientes diagnosticados de EM: OCT STRATUS modelo 3.000 (Carl Zeiss Meditec, Dublin, California, USA) (Figura 9 , figura 10) y OCT CIRRUS HD-OCT modelo 4.000 (Carl Zeiss Meditec, Dublín, California, USA) (Figura 12).

Las determinaciones se llevaron a cabo al inicio y al final del estudio en la OCT Stratus y tan sólo al final del estudio en la OCT Cirrus, ya que no disponíamos de este dispositivo cuando comenzamos el trabajo. Para realizar el análisis estadístico evolutivo de la CFNR empleamos el OCT Stratus y fueron excluidos aquellos pacientes que durante el estudio presentaron algún episodio de NO. De esta manera los datos evolutivos no se verían influenciados por la presencia de un nuevo brote de NO.

El OCT Stratus está basado en la tecnología de dominio temporal, en la que un espejo de referencia en el interferómetro se mueve para coincidir con el retraso que sufre la señal de la muestra en las distintas capas de la retina. El OCT Cirrus, con tecnología de dominio espectral, utiliza un espejo de referencia fijo, permitiendo así gran aumento de la velocidad de adquisición.

El OCT Stratus tiene una resolución axial de 10 micras y una resolución transversa de 20 micras. El OCT Cirrus emplea una tecnología más avanzada y adquiere datos tomográficos setenta veces más rápido (27.000 barridos A/ segundo frente a los 400 barridos A /segundo del OCT Stratus); y con una mejor resolución axial (5 micras) y transversa (15 micras).

Para analizar la CFNR en el OCT Stratus hemos utilizado el protocolo *Fast RNFL Thickness 3.4* que ejecuta tres escaneos de 256 puntos alrededor de la cabeza del nervio óptico, con un diámetro de 3.46 mm. La adaptación del círculo entorno a la papila se realiza de forma manual. Aunque existe otro protocolo de mayor definición (512 puntos), no se ha utilizado en la práctica clínica porque no dispone de una base de datos de normalidad y

requiere mayor tiempo para la adquisición de imágenes. El OCT Cirrus, con el protocolo de estudio *Optic Disc Cube*, escanea un área de 6x6 mm, capturando un cubo de datos de 200x200 barridos (40.000 puntos) en 1,5 segundos. El aparato identifica automáticamente el centro de la papila y crea un barrido artificial en forma de círculo de 3.46 mm de diámetro, que contiene 256 barridos. A continuación realiza una segmentación para identificar los límites de la CFNR, de modo que el límite interno se sitúa en la interfase vítreo-retiniana y el externo se localiza en el área de más baja reflectividad, que corresponde a las células ganglionares.

Adquisición de imágenes:

OCT Stratus

Está compuesto por un módulo para el paciente, computadora, monitor de pantalla, teclado, ratón e impresora.



FIGURA 9: OCT-Stratus modelo 3.000 (Carl Zeiss)



FIGURA 10: vista lateral OCT-Stratus modelo 3.000 (Carl Zeiss)

El paquete de software de este tomógrafo incluye 18 protocolos de adquisición de tomografías y 18 protocolos de análisis de las mismas.

Para la evaluación de la CFNR se ha utilizado, tal y como hemos mencionado anteriormente, el protocolo *Fast RNFL Thickness* debido a que la mayor velocidad de adquisición disminuye los artefactos originados por los movimientos oculares y parpadeo, y dispone de una base de datos de control.

El protocolo se inicia con la recogida de datos del paciente. A continuación se procede a ajustar la altura del aparato. Es necesaria la colaboración del paciente para que mantenga perfectamente alineada la cabeza. Una vez seleccionado el protocolo de adquisición, se inicia la exploración.

La cuantificación de los resultados se realizó con el protocolo *RNFL Thickness Average (OU)*. Las imágenes tomográficas aparecen en forma de gráfico de colores, donde se representa la reflectividad de las capas

retinianas. Los resultados de la exploración se representan del siguiente modo (Figura 11):

- *Diagrama por sectores del espesor de la CFNR.*

Este diagrama está representado por una línea negra trazada sobre un gráfico con tres bandas de colores: verde, amarillo y rojo. La banda roja representa el 1% de la población que está fuera de los límites de la normalidad, el 5% se encuentra dentro de la zona amarilla o debajo de ella y la banda verde incluye al 90% de la población normal y en algunas ocasiones alcanza la banda blanca, que representa al 5% de la población. La posibilidad de normalidad de este gráfico se calcula en relación al grupo control entre 18 y 80 años.

- El grosor de la CFNR viene expresado en dos gráficos circulares subdivididos en segmentos, uno en 12 sectores de 30º cada uno y otro en 4 cuadrantes: superior, inferior, temporal y nasal. Las cifras que aparecen alrededor del círculo corresponden respectivamente a los promedios del grosor en los sectores determinados. A la derecha de ambos gráficos se observan las imágenes del fondo de ojo.

- Los resultados de los grosores pueden visualizarse numéricamente en una tabla de tres columnas que expresan lo siguiente: las dos primeras el grosor del OD y ojo izquierdo (OI) respectivamente, y la tercera la diferencia entre ambos ojos. Los colores que aparecen en las dos primeras columnas representan los percentiles de distribución normal.

- El indicador de la intensidad de la señal oscila entre 0 y 10, siendo 10 la intensidad máxima.

Para clasificar los valores en normales, sospechosos o patológicos, se realiza en función de que dichos valores se encuentren dentro del intervalo de confianza del 95%, por debajo del intervalo de confianza del 95% o por debajo del intervalo de confianza del 99% de la distribución de la normalidad, y se represente con un símbolo de color verde, amarillo o rojo respectivamente.

Estas medidas del grosor de la CFNR realizadas con OCT Stratus poseen una buena reproductibilidad entre los pacientes e interexplorador, lo que

determina que mediciones longitudinales puedan ser comparadas a lo largo del tiempo (80, 81).

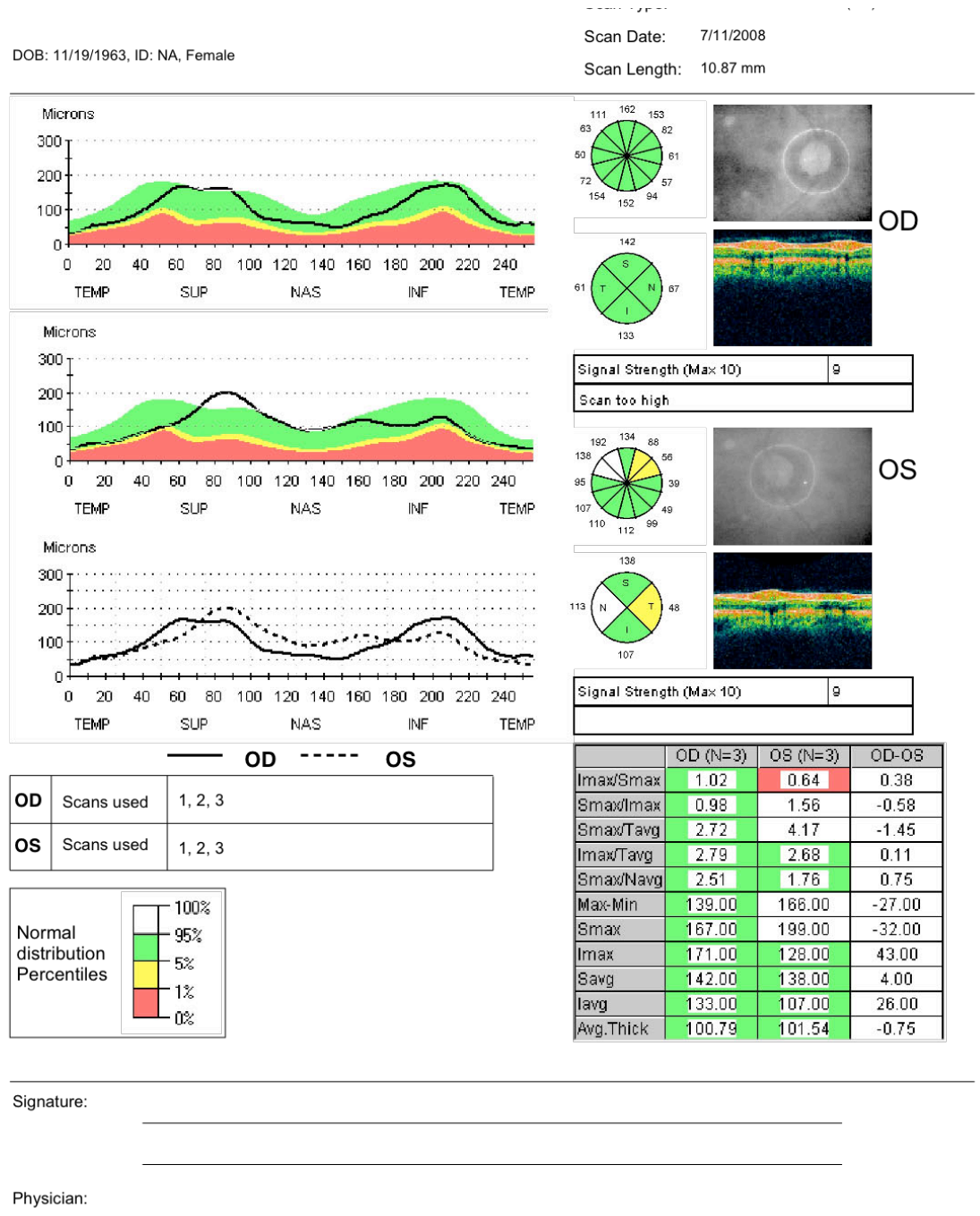


FIGURA 11. Informe de resultados de la CFNR en OCT Stratus. Resaltado en rojo aparece la intensidad de la señal y el grosor medio. Además se observan los diagramas por sectores.

OCT Cirrus

Todos los pacientes (tanto grupo de EM como grupo control) fueron examinados, para el estudio de la CFNR, con el programa *Optic Disc Cube 200x200* (software versión 3.0). El cubo 200x200 obtiene 200 scanners A a partir de 200 scanners B distribuidos en un área de 6mm² centrada sobre el nervio óptico. Una vez se visualizaba la papila perfectamente centrada y enfocada, se procedía a la captura de la imagen, que se realiza en 1,5 segundos.



FIGURA 12: OCT-Cirrus HD modelo 4.000 (Carl Zeiss)

Como protocolo de análisis se utilizó el programa *RNFL Thickness*, que permite identificar áreas de la CFNR del paciente comparando su grosor medio con los datos asociados a la edad en el RNFL Normative Database de Cirrus. A continuación realizamos una interpretación de la hoja de resultados obtenidos (Figura 13):

- Indicador de *Signal Strength* (intensidad de la señal). Se observa en la zona central de la parte superior. Oscila entre 0 y 10, siendo la intensidad

máxima 10. Cuando los valores son inferiores a 6, el indicador adopta la coloración roja, lo que significa que está situado por debajo del umbral aceptable; cuando sea igual o superior a 6 aparece en verde, lo que determina que el umbral es aceptable.

- Los mapas de grosor de CFNR (RNFL Thickness Map) significan el análisis del grosor medio expresado en píxeles, utilizando un patrón de color donde los colores fríos (azules y verdes) representan las áreas más delgadas, y los colores cálidos (amarillos, rojos) las áreas más gruesas. En la parte lateral de la representación se observa el código de color, que oscila entre cero (azul) y 350 micras (blanco).

- Los valores medios del grosor, por cuadrantes y por sectores horarios, nos informan del grosor en cada cuadrante y sector. La representación circular del grosor está dividida en 12 sectores horarios (en sentido horario para el OD y antihorario para el OI), y 4 cuadrantes: superior, nasal, inferior y temporal. Es decir, los perfiles de grosor TSNIT (siglas que corresponden a temporal, superior, nasal, inferior, temporal) muestran el grosor en cada ubicación de barrido A a lo largo del círculo de cálculo e incluyen como fondo el código cromático blanco, verde, amarillo y rojo, basándonos en los datos de la CFNR asociadas a la edad.

- La función RNFL Normative Database utiliza un código cromático (verde, amarillo y rojo) para indicar los percentiles de distribución normal. El código cromático se aplica a cada posición particular de barridos A en los gráficos del grosor TSNIT, a los promedios por cuadrantes, horarios y círculo completo; y a las columnas de OD y OI de la tabla de datos. Entre las personas de la misma edad de la población normal, los percentiles se aplican a cada medición del grosor de la CFNR junto con el círculo de cálculo de la siguiente manera:

- El 1% de las mediciones de menor grosor se incluyen en el área roja (rojo $<1\%$ \rightarrow fuera de los límites normales).

- El 5% de las mediciones de menor grosor se incluyen en el área amarilla ($1\% \leq$ amarillo $<5\%$ \rightarrow sospechosa).

- El 90% de las mediciones se incluyen en el área verde ($5\% \leq$ verde $<95\%$ \rightarrow dentro de límites normales).

- El 5% de las mediciones de mayor grosor se incluyen en el área blanca (blanco >95% → por encima de límites normales).
- El parámetro de simetría es el coeficiente de correlación, convertido en un porcentaje, que es el resultado de comparar el perfil del OD (256 puntos) con el perfil del OI (256 puntos). Cuando el parámetro de simetría está cerca del 100% los dos ojos tienen perfiles similares; a medida que un perfil se diferencia del otro, el valor de simetría indicado disminuye.

OD ● ● OS



60

Por tanto, se obtuvieron el grosor medio de la CFNR y el grosor por cuadrantes temporal, superior, nasal e inferior de todos los pacientes con EM y del grupo control.

Se consideraron aquellas imágenes con una intensidad ≥ 6 o si la diferencia entre los dos ojos era ≤ 2 , ya que la medida del grosor de la CFNR puede variar según la intensidad de la señal.

En los pacientes donde fue posible se realizó la exploración sin la utilización de colirios midriáticos; en los demás se instilaron dos gotas de tropicamida al 1% (Alcon Cusí, El Masnou, Barcelona).

Todas las pruebas fueron realizadas por dos examinadores que no conocían datos anamnésticos de los pacientes que pudiesen influir en la toma y análisis de los mismos.

Limitaciones y factores modificadores de la medición: (82, 83, 84)

- Colaboración del paciente.
- Intensidad de la señal (Signal Strenght).
- Sequedad corneal, que influye en el paso de la luz.
- Tamaño pupilar. Las pupilas con menos de 3 mm de diámetro pueden provocar una peor calidad de la imagen y, en consecuencia, una medición más fina de la CFNR.
- Esclerosis del cristalino: la mayor opacidad del cristalino disminuye la calidad de la imagen y puede alterar la medición.
- Edad del paciente: influye en el grosor de la CFNR pero no en su medición.

B. Estudio del grosor macular (GM)

Aunque no era uno de los objetivos de nuestro estudio, se recogieron en ambos grupos de estudio los parámetros y mediciones que reflejaban el GM:

OCT Stratus

El protocolo de adquisición de imagen empleado fue *Fast Macular Thickness Map*. Consiste en una adquisición rápida del grosor macular comprimiendo los 6 barridos de Macular Thickness Map en una sólo tomografía. Realiza 6 barridos lineales radiales de 6 mm en 1,92 segundos, no siendo posible modificar el tamaño ni el número de líneas.

Para el análisis de la imagen usamos el protocolo *Retinal Thickness/ Volume Tabular (OU)*. Este protocolo nos muestra dos mapas circulares por cada ojo centrados en la fovea. En la parte superior observamos el mapa colorimétrico de cada ojo. La escala cromática que se correlaciona con el grosor retiniano macular está representada en la parte inferior. Debajo de estos dos mapas aparecen otros dos donde se visualizan los resultados numéricos del grosor retiniano.

El mapa macular aparece dividido en sectores. Para nuestro estudio sólo emplearemos los datos de las 1.000 micras centrales, de los sectores superior, nasal, inferior y temporal de las 3.000 micras centrales y el mínimo foveal.

OCT Cirrus

Para la adquisición de las imágenes del área macular utilizamos la estrategia *Macular Cube 512x128*. Realiza 512 cortes B-Scans horizontales con 128 cortes A-Scans por cada corte, permitiendo obtener una mayor definición de la tridimensionalidad de la muestra. Las imágenes se analizaron usando el protocolo *Macular Thickness Analysis* que realiza mediciones numéricas de volumen y grosor promedio. El mapa circular muestra el grosor promedio total en nueve sectores. Consta de tres círculos concéntricos; uno central (1000 μ m centrales) y otros dos de 3 mm y 6 mm de diámetro, ambos divididos en cuadrantes superior, nasal, inferior y temporal. Sólo consideramos los datos numéricos correspondientes al grosor promedio, el círculo central (1000 μ m centrales) y los cuadrantes superior, nasal, inferior y temporal de 3 mm de diámetro.

C. Estudio de la Capa de Células Ganglionares de la retina (CCGR)

Mediante el OCT Cirrus podemos analizar la CCGR. Utilizamos la misma técnica de adquisición de la imagen que realizamos para valorar el GM (*Macular Cube 512x128*) (Figura 14), pero analizamos los resultados con el programa “Ganglion Cell OU Analysis”, incorporado recientemente, en la versión 6.5.0.772. Este programa genera los datos en una cuadrícula de 6x6 mm midiendo el espesor de la CCGR y la capa plexiforme interna (CPI) mediante un anillo elíptico centrado en la fóvea (85), con un diámetro interno vertical de 1mm. Esto se realiza para excluir la parte de la fóvea donde las capas son muy finas y es difícil obtener una medición precisa. El diámetro exterior vertical es de 4 mm, elegido así porque a partir de aquí la CCGR vuelve a ser delgada y difícil de detectar. El software realiza un cálculo de los valores de grosor macular segmentado, identificando el límite externo de la CFNR y la CPI. Esta diferencia proporciona el espesor combinado de la CCGR y CPI. Aporta los espesores en 6 sectores: superior, súpero-temporal, infero-temporal, inferior, infero-nasal y súpero-nasal. Además incluye el valor promedio y el mínimo. El valor mínimo representa el grosor más bajo sobre un único meridiano que pasa por el anillo, el cual se espera que sea sensible a daño focal.

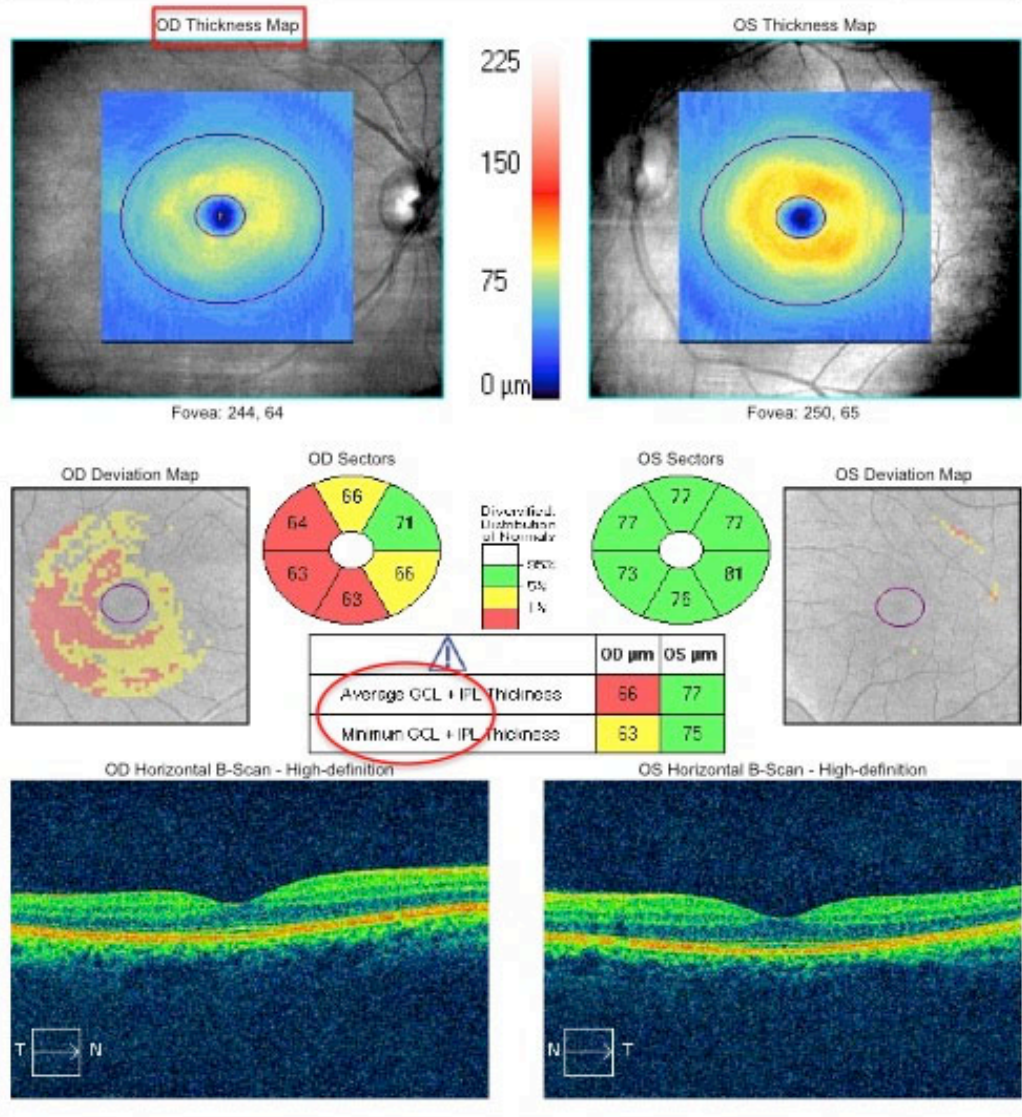
El programa dispone de una base de datos normativa con sujetos sanos con edades comprendidas entre los 19 y 84 años. Los distintos espesores quedan representados mediante una gama de colores que incluye el verde, amarillo, rojo y blanco con la misma distribución que la explicada anteriormente. Se ha demostrado la alta reproducibilidad, sensibilidad y especificidad del análisis del complejo CCGR-CPI (86).

Al igual que en las mediciones anteriores sólo se consideraron las imágenes con intensidad ≥ 6 o si la diferencia entre los dos ojos era ≤ 2 .

ID: 404487 Exam Date: 7/30/2014 7/30/2014 CZMI
 DOB: 5/26/1941 Exam Time: 8:56 AM 8:59 AM
 Gender: Female Serial Number: 4000-3119 4000-3119
 Technician: Operator, Cirrus Signal Strength: 8/10 7/10

Ganglion Cell OU Analysis: Macular Cube 512x128

OD ● ● OS



Comments

Doctor's Signature

SW Ver: 6.5.0.772
 Copyright 2012
 Carl Zeiss Meditec, Inc.
 All Rights Reserved
 Page 1 of 1

FIGURA 14. Informe de resultados de la CCGR-CPI en OCT Cirrus: intensidad de la señal, mapa de grosor por colores, grosor medio y mínimo y diagrama de grosores por sectores.

5.2. Tratamiento estadístico:

El análisis estadístico se ha realizado mediante el software IBM® SPSS®statistics versión 22 para Windows. Así mismo hemos empleado Microsoft Excel 2007 con el complemento XLSTAT 2015 para hacer cálculos con la base de datos y realizar diversas pruebas estadísticas que apoyaran nuestro estudio.

En el análisis de la muestra se calcularon medidas descriptivas de tendencia central (media aritmética, mediana) y de dispersión (desviación estándar) para variables cuantitativas, y se expresó la frecuencia absoluta y el porcentaje para variables cualitativas. Las variables normales se presentan como media \pm desviación típica y las no normales como mediana y rango intercuartil (IQR).

Para conocer el tipo de distribución y para comprobar que se cumplían las condiciones de aplicación, se realizó un análisis de residuales: la normalidad se verificó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov y para muestras pequeñas ($n < 30$) la prueba de Shapiro-Wilks. Cuando las condiciones de normalidad no se cumplían se realizaron diversas transformaciones de variables, según simetría (logarítmicas, cuadráticas, etc) sin obtener resultados satisfactorios.

Antes de decidir el tipo de test estadístico se comprobó previamente, para las variables cuantitativas, la prueba de homogeneidad de Levene para las varianzas.

Para analizar la relación entre dos variables cualitativas se ha utilizado la prueba de Ji-cuadrado (χ^2) de Pearson con corrección de Yates, aplicando el test exacto de Fisher cuando el 20% o más de los valores esperados era inferior a 5. En algunos casos se ha realizado una agrupación de categorías para estudiar la relación, siempre que la que la agrupación de la categoría tuviera coherencia clínica.

Para comparar las medias de una variable cuantitativa en los dos grupos independientes de una variable cualitativa binaria hemos utilizado la prueba t de Student-Fisher. Cuando los valores comparados seguían la distribución normal, sus medias fueron comparadas mediante el test t de Student. Si alguno de los grupos de datos a comparar no seguía esta distribución, se compararon las medianas mediante el test no paramétrico U de Mann-Whitney para variables independientes no paramétricas.

Cuando la variable dependiente ha sido medida en más de una ocasión (típicamente una relación *antes/después*) utilizamos el test t de Student para muestras apareadas, si se cumplía el criterio de normalidad. Cuando no se pudo suponer dicha normalidad, se ha utilizado la prueba de los signos de Willcoxon, prueba no paramétrica para comparar la mediana de dos muestras relacionadas.

Para evaluar el efecto individual y conjunto de dos factores sobre la variable dependiente cuantitativa, hemos utilizado el test ANOVA factorial univariante con el ajuste de Bonferroni. Esta prueba es tan robusta que incluso se puede utilizar sin cumplir el criterio de normalidad y los resultados siguen siendo consistentes.

Para estudiar el grado de correlación entre variables, se calculó el coeficiente de correlación lineal de Pearson cuando la distribución era normal, y la regresión no paramétrica de Spearman para distribución no normal.

Para el análisis estadístico fue considerado como índice de confianza el 95% y el criterio para la significancia estadística fue $p < 0,05$.

6.- RESULTADOS:

Los pacientes que se incluyen en este estudio fueron distribuidos en los siguientes grupos:

- a) **GRUPO CONTROL:** 15 pacientes (30 ojos), donde se analizaron los diferentes parámetros clínicos que conforman esta tesis doctoral así como los resultados obtenidos mediante OCT de dominio-tiempo Stratus y de dominio-espectral Cirrus.
- b) **GRUPO DE EM SIN NO:** 29 pacientes (76 ojos). En este grupo se incluyeron no sólo los pacientes que cursaron sin NO, sino también los ojos contralaterales a la presencia de una historia de neuritis. Se analizaron los parámetros clínicos y el estudio tomográfico mediante OCT de dominio-tiempo Stratus y de dominio-espectral Cirrus.
- c) **GRUPO DE EM CON NO:** 21 pacientes (24 ojos). Se incluyeron los pacientes que habían cursado con neuritis y con un tiempo de evolución de su proceso oftalmológico superior a 6 meses. En este grupo se analizaron diferentes parámetros clínicos y pruebas tomográficas, utilizando OCT de dominio-tiempo Stratus y de dominio-espectral Cirrus.

6.1. Parámetros clínicos

- A) **En relación a la edad.-** En el grupo control, la edad media fue de $35,11 \pm 7,60$ años, mientras que en el grupo sin neuritis fue de $36,32 \pm 8,67$ años y con neuritis de $37,58 \pm 8,04$ años. Al comparar los resultados obtenidos no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas con una $p = 0,522$.
- B) **En relación al sexo.-** En el grupo control el 33,3 % eran del sexo masculino y el 66,7% eran del sexo femenino. En el grupo sin neuritis y con neuritis, el 44,7 % y el 16,7% eran hombres, y el 55,3% y el 83,3% eran mujeres, respectivamente.

- C) **En relación al tiempo de evolución de la enfermedad.-** En el grupo sin neuritis, la mediana del tiempo de evolución de la enfermedad fue de 10 años (IQR=8). En el grupo con neuritis fue de 14 años (IQR=12).
- D) **En relación al tiempo de estudio (basal-final).-** En el grupo control la mediana fue de 55 meses (IQR=48), la media de $71 \pm 26,90$ meses (mínimo: 50 y máximo 129 meses), es decir, una media de 5,91 años. En el grupo sin NO la mediana fue de 76 meses (IQR=18), la media de $75,82 \pm 9,807$ meses (mínimo: 59 y máximo: 92 meses), es decir, una media de 6,31 años. En el grupo con NO la mediana fue de 75 meses (IQR=17), la media de $73,83 \pm 9,620$ meses (mínimo: 59 y máximo: 90 meses), es decir, una media de 6,15 años. No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar los grupos de estudio.
- E) **En relación a enfermedades generales asociadas.-** En el grupo control no se incluyó ningún paciente con hipertensión arterial, diabetes o enfermedad ocular previa que pudiera modificar el resultado de las pruebas y exploraciones. En el grupo de esclerosis múltiple tan sólo un paciente presentaba HTA bien controlada y pertenecía al grupo con NO.
- F) **En relación a la presión intraocular.-** En el grupo control la presión intraocular media fue de $14,7 \pm 3,02$ mm de Hg, en el grupo sin NO de $16,1 \pm 2,52$ mm de Hg y en los ojos con NO de $15,9 \pm 2,78$ mm de Hg. Ningún paciente de los diferentes grupos cursó con presiones intraoculares superiores a 21 mm. Hg.
- G) **En relación al tipo de EM.-** En el grupo de EM sin NO, el 97,4% de los pacientes presentaban la forma EMRR y el 2,6% la forma EMSP al inicio del estudio. En el grupo de EM con NO, el 100% de los pacientes cursaban con la forma EMRR y ningún paciente con la forma EMSP al inicio del estudio. Al finalizar el estudio, en el grupo sin NO el 85,5% de los pacientes cursaban con la forma EMRR y el 14,85% con la forma EMSP; y en el grupo con NO el 87,5% presentaba la forma EMRR y el 12,5% la forma clínica EMSP. No existían diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con y sin NO al inicio del estudio ($p=0,424$), ni al final del mismo ($p=0,809$). En la evolución de la forma clínica (basal-final) se encontraron diferencias

estadísticamente significativas en el grupo sin NO ($p=0,003$), pero no en el grupo con NO ($p=0,083$).

- H) **En relación a la escala de gravedad (estado de discapacidad funcional).**- La gravedad fue cuantificada según la escala EDSS, que establece unos valores entre 0 y 10, correspondiendo el cero al paciente que cursa con EM asintomática y el 10 a la muerte por EM. El valor medio en el grupo sin neuritis al inicio del estudio fue de $2,309 \pm 1,987$, y al final de $2,621 \pm 2,091$. En el grupo con neuritis la puntuación media en la escala EDSS al inicio del estudio fue de $2,229 \pm 1,700$, y al final de $2,750 \pm 1,847$. Existen diferencias estadísticamente significativas entre la puntuación inicial y final de la escala EDSS tanto en el grupo sin NO ($p=0,027$) como en el grupo con NO ($p=0,040$). La diferencia media en el grupo sin NO fue de 0,312 puntos y en el grupo con NO de 0,521. Con lo cual, aunque hallamos diferencias con significación estadística en la evolución, la puntuación media diferencial es muy pequeña si tenemos en cuenta que la escala EDSS puntúa de 0 a 10. Ningún paciente presentó valores superiores a 6 durante el estudio.
- I) **En relación a la AV.**- Los resultados obtenidos en el grupo control al inicio del reclutamiento (basal), muestran una AV media de $0,98 \pm 0,25$. Al final del estudio en este grupo, la AV fue de $0,98 \pm 0,20$.
En el grupo de EM sin NO, la AV al inicio y al final del estudio fue de $0,95 \pm 0,11$ y $0,95 \pm 0,85$ respectivamente.
En el grupo de EM con NO, la AV al inicio y al final del estudio fue de $0,79 \pm 0,27$ y $0,87 \pm 0,22$ respectivamente.
El análisis estadístico no mostró diferencias significativas al comparar la AV al inicio y al final del estudio en el grupo control, grupo sin neuritis y grupo con neuritis con una $p=0,393$, $p=0,347$ $p=0,193$ respectivamente (tabla 5).
Al relacionar la AV entre los ojos del grupo control y los ojos del grupo sin NO al inicio del estudio, nuestros resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas con una $p=0,070$.
Al relacionar la AV entre los ojos del grupo control y los ojos del grupo con NO al inicio del estudio, nuestros resultados mostraron una relación estadísticamente significativa con una $p=0,003$.

Al relacionar la AV entre los ojos del grupo sin neuritis y los ojos del grupo con NO al inicio y al final del estudio, nuestros resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas con una $p=0,008$ y $p=0,013$, respectivamente.

Nuestros resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas al comparar la media de AV basal con la final en cada uno de los grupos de estudio. (Tabla 5)

	AV basal	AV final	P
Grupo control N= 30	0,98 \pm 0,25	0,98 \pm 0,20	$p= 0,393$
Grupo sin NO N=71	0,95 \pm 0,11	0,95 \pm 0,85	$p= 0,347$
Grupo con NO N=20	0,79 \pm 0,27	0,87 \pm 0,22	$p= 0,193$

Tabla 5.- AV en los diferentes grupos al inicio y al final del estudio. N= número de ojos. AV: agudeza visual. NO: neuritis óptica. Los resultados están expresados en media y desviación standard. Un valor de $p < 0.05$ se considera estadísticamente significativo.

J) En relación a la sensibilidad al contraste.- Los valores medios de sensibilidad al contraste monocular del grupo control al inicio y final del estudio fueron de $1,939 \pm 0,04$ y $1,935 \pm 0,051$, respectivamente.

Los valores medios de sensibilidad al contraste monocular en los ojos sin NO al inicio y final del estudio fueron de $1,694 \pm 0,1605$ y $1,658 \pm 0,1607$, respectivamente.

Los valores medios de sensibilidad al contraste monocular en el grupo con NO fueron, al inicio y final del estudio, de $1,568 \pm 0,3721$ y $1,425 \pm 0,3509$.

Únicamente encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar el test de sensibilidad al contraste monocular inicial y final en los ojos con antecedente de NO. Estos resultados y su relación estadística se expresan en la tabla 6:

	P-R monocular Inicial	P-R monocular Final	P
Grupo control N=30	1,939 ± 0,04	1,935± 0,001	p=0,437
Grupo sin NO N=71	1,694 ± 0,160	1,658 ± 0,160	p=0,214
Grupo con NO N=20	1,568 ± 0,372	1,425 ± 0,305	p=0,016

Tabla 6.- Valores de Pelli-Robson monocular al inicio y final del estudio: grupo control, con y sin neuritis. P-R: Pelli-Robson. NO: neuritis óptica. N= número de ojos. Los resultados están expresados en media y desviación standard. Un valor de $p \leq 0.005$ se considera estadísticamente significativo.

Al comparar la sensibilidad al contraste monocular al inicio del estudio entre los ojos del grupo control y los ojos sin neuritis, y los ojos del grupo control y los ojos con neuritis nuestros resultados muestran diferencias estadísticamente significativas con una $p=0,000$ en ambos casos. Al comparar la sensibilidad al contraste monocular al inicio del estudio en los ojos sin neuritis y los ojos con neuritis, no obtenemos diferencias estadísticamente significativas con una $p= 0,099$.

Al comparar la sensibilidad al contraste binocular al inicio del estudio entre los pacientes del grupo control y los pacientes sin neuritis no encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p=0,270$). Al comparar la sensibilidad al contraste entre los pacientes del grupo control y los pacientes con neuritis y los pacientes sin neuritis con los pacientes con neuritis, nuestros resultados muestran diferencias estadísticamente significativas con una $p=0,006$ y $p=0,008$, respectivamente.

Los valores medios de sensibilidad al contraste binocular en el grupo control al inicio y final del estudio fueron respectivamente de $1,956 \pm 0,023$ y $1,952 \pm 0,021$.

Los valores medios de sensibilidad al contraste binocular en el grupo sin NO al inicio y final del estudio fueron respectivamente de $1,900 \pm 0,981$ y $1,898 \pm 0,091$.

Los valores medios de sensibilidad al contraste binocular en el grupo con NO al inicio y final del estudio fueron respectivamente de $1,800 \pm 0,181$ y $1,750 \pm 0,144$.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar los valores de sensibilidad al contraste binocular al inicio y al final del estudio en ninguno de los grupos. Estos resultados y su relación estadística se expresan en la tabla 7:

	P-R binocular Inicial	P-R binocular Final	P
Grupo control N=15	$1,956 \pm 0,023$	$1,952 \pm 0,021$	$p=0,468$
Grupo sin NO N=28	$1,900 \pm 0,981$	$1,898 \pm 0,091$	$p=0,887$
Grupo con NO N=16	$1,800 \pm 0,181$	$1,750 \pm 0,144$	$p=0,510$

Tabla 7.- Valores de Pelli-Robson binocular al inicio y final del estudio: grupo control, con y sin neuritis. P-R: Pelli-Robson. NO: neuritis óptica. N= número de pacientes. Los resultados están expresados en media y desviación standard. Un valor de $p < 0.05$ se considera estadísticamente significativo.

6.2. Parámetros tomográficos

6.2.1. Análisis de la CFNR:

El grosor medio de la CFNR al inicio y al final del estudio en los ojos del grupo control, muestran unos valores expresados en micras de: $99,46 \pm 9,644$ y $100,09 \pm 9,208$, respectivamente, utilizando el OCT de dominio-tiempo Stratus.

El grosor medio de la CFNR al inicio y al final del estudio en los ojos sin y con NO, muestran unos valores respectivamente de: $98,83 \pm 14,65$ y $94,33 \pm 13,63$ para los ojos sin NO y $85,13 \pm 13,55$ y $79,22 \pm 13,52$ para los ojos con NO, utilizando el OCT de dominio-tiempo Stratus. (Tablas 8 y 9)

CFNR basal	Grupo control n=30	Grupo sin NO n=71	Grupo con NO n=20	Valor p		
				Control vs sin NO	Control vs con NO	Sin NO vs con NO
Grosor medio	99,46 \pm 9,644	98,83 \pm 14,65	85,13 \pm 13,55	0,988	0,000	0,000

Tabla 8.- Grosor medio de la CFNR en el momento del reclutamiento (basal). Grupo control, sin NO y con NO. OCT Stratus. CFNR: capa de fibras nerviosas retinianas. NO: neuritis óptica. N= número de ojos. Los resultados están presentados como media y desviación standard. Un valor de $p < 0.05$ se considera estadísticamente significativo.

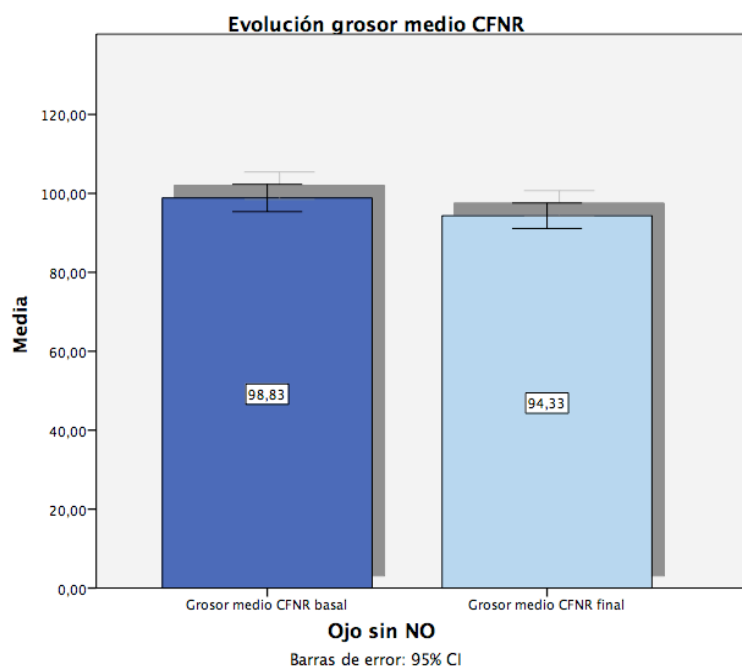
CFNR final	Grupo control n=30	Grupo sin NO n=71	Grupo con NO n=20	Valor p		
				Control vs sin NO	Control vs con NO	Sin NO vs con NO
Grosor medio	100,09 \pm 9,208	94,33 \pm 13,63	79,22 \pm 13,52	0,064	0,000	0,000

Tabla 9.- Grosor medio final de la CFNR. Grupo control, sin NO y con NO. OCT Stratus. CFNR: capa de fibras nerviosas retinianas. NO: neuritis óptica. N= número de ojos. Los resultados están presentados como media y desviación standard. Un valor de $p < 0.05$ se considera estadísticamente significativo.

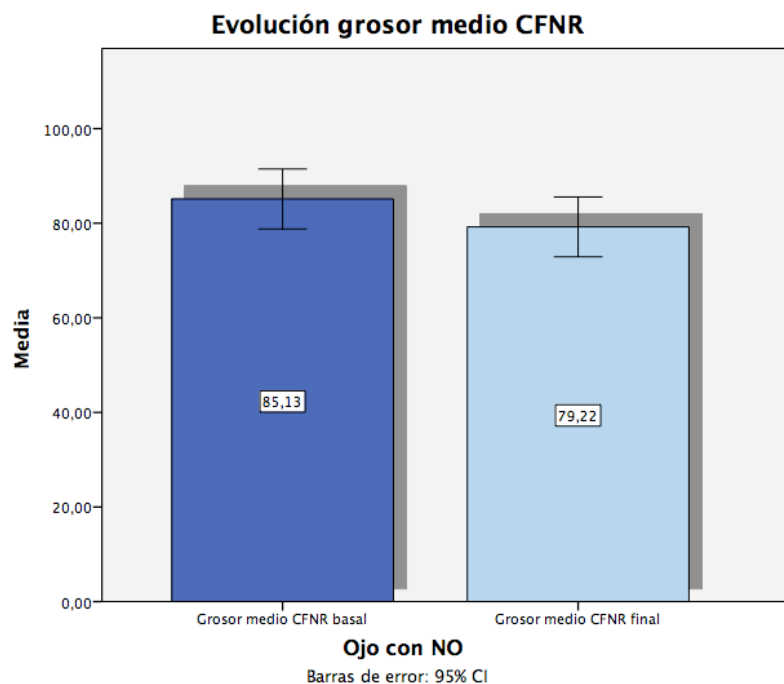
Grosor medio CFNR	Grupo control N=30	Grupo sin NO N=71	Grupo con NO N=20
Inicial	99,46 ± 9,644	98,83 ± 14,65	85,13 ± 13,55
Final	100,09 ± 9,208	94,33 ± 13,63	79,22 ± 13,51
Valor de p	p= 0,284	p= 0,000	p= 0,000
Media ± DS	-0,63 ± 3,176	4,502 ± 7,70	5,903 ± 7,605

Tabla 10.- Relación entre el grosor medio de la CFNR basal y final. Grupo control, sin NO y con NO. OCT Stratus. CFNR: capa de fibras nerviosas retinianas. NO: neuritis óptica. DS: desviación estándar. N= número de ojos. Los resultados están presentados como media y desviación standard. Un valor de $p < 0.05$ se considera estadísticamente significativo.

Nuestros resultados demuestran que no existen diferencias estadísticamente significativas en la evolución del grosor medio de la CFNR en el grupo control ($p = 0,284$). En los ojos sin y con NO existe un adelgazamiento estadísticamente significativo del grosor medio de la CFNR ($p = 0,000$ en ambos grupos). (Tabla 10)



Gráfica 1.- Grosor medio de la CFNR basal y final en el grupo de ojos sin NO. CFNR: capa de fibras nerviosas retinianas. NO: neuritis óptica. DS: desviación estándar. N= número de ojos. IC: intervalo de confianza. OCT Stratus. Los resultados están expresados en micras.



Gráfica 2.- Grosor medio de la CFNR basal y final en el grupo de ojos con NO. CFNR: capa de fibras nerviosas retinianas. NO: neuritis óptica. DS: desviación estándar. N= número de ojos. IC: intervalo de confianza. OCT Stratus. Los resultados están expresados en micras.

Al comparar el nivel de adelgazamiento de la CFNR entre los ojos sin y con NO, no existen diferencias con significación estadística ($p= 0,977$).

Las modificaciones del grosor de la CFNR por sectores entre los valores basales y finales del estudio, se expresan en la siguiente tabla (tabla 11), utilizando el OCT Stratus.

Grosor CFNR		SECTOR SUPERIOR	SECTOR INFERIOR	SECTOR TEMPORAL	SECTOR NASAL
Grupo control N=30	Basal	122,33 ± 15,68	119,8 ± 13,41	68,77 ± 10,82	86,33 ± 20,29
	Final	116,13 ± 13,82	123,4 ± 10,84	72,40 ± 8,58	89,93 ± 19,98
		p=0,003	p=0,025	p=0,155	p=0,071
Grupo sin NO N=71	Basal	122,49 ± 20,60	121,23 ± 20,01	62,43 ± 15,53	86,83 ± 21,77
	Final	116,46 ± 18,50	114,32 ± 20,70	64,52 ± 13,85	80,75 ± 18,87
		p=0,000	p=0,001	p=0,865	p=0,012
Grupo con NO N=20	Basal	108,4 ± 20,61	107,6 ± 21,51	53,35 ± 15,70	70,65 ± 17,35
	Final	98,50 ± 20,73	100,6 ± 18,18	52,25 ± 15,06	65,55 ± 13,90
		p=0,002	p=0,076	p=0,638	p=0,10

Tabla 11.- Relación entre el grosor por cuadrantes de la CFNR basales y finales. Grupo control, sin NO y con NO. OCT Stratus. CFNR: capa de fibras nerviosas retinianas. NO: neuritis óptica. N= número de ojos. Los resultados están presentados como media y desviación standard. Un valor de $p < 0.05$ se considera estadísticamente significativo.

El grosor de la CFNR medio y por cuadrantes en los ojos del grupo control, sin NO y con NO, se muestran en la siguiente tabla (tabla 12), utilizando el OCT Cirrus. Se expresan los valores del grosor medio, así como el análisis estadístico que relaciona los valores obtenidos. Nuestros resultados muestran una diferencias estadísticamente significativas al comparar el grosor medio de la CFNR entre el grupo control y grupo sin NO, grupo control y grupo con NO y grupo sin NO y grupo con NO ($p=0,018$, $p=0,000$ y $p=0,000$, respectivamente). En la comparación por cuadrantes observamos diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo sin NO en los cuadrantes inferior y temporal; entre el grupo control y el grupo con NO en los cuadrantes superior, inferior y temporal. Entre el grupo sin NO y con NO, no hallamos diferencias con significación estadística en ninguno de los cuadrantes.

Grosor CFNR	Grupo control n=30	Grupo sin NO n=71	Grupo con NO n=20	Valor p		
				Control vs NO	sin NO vs con NO	Sin NO vs con NO
MEDIO	88,60 ± 8,41	82,89 ± 10,99	72,20 ± 10,30	0,018	0,000	0,000
SUPERIOR	107,40 ± 12,16	104,10 ± 16,18	90,70 ± 17,82	0,140	0,047	0,477
INFERIOR	116,53 ± 9,867	106,7 ± 16,93	90,25 ± 16,17	0,023	0,028	0,964
TEMPORAL	59,83 ± 5,670	54,15 ± 10,67	43,90 ± 10,65	0,000	0,004	0,813
NASAL	70,63 ± 15,70	66,70 ± 10,88	61,65 ± 8,58	0,639	0,050	0,228

Tabla 12.- Grosor medio y por sectores. Grupo control, sin NO y con NO. OCT Cirrus. CFNR: capa de fibras nerviosas retinianas. NO: neuritis óptica. N= número de ojos. Los resultados están presentados como media y desviación estándar. Un valor de $p < 0.05$ se considera estadísticamente significativo.

6.2.2. Estudio comparativo entre el OCT de dominio-tiempo (Stratus) y de dominio-espectral (Cirrus) en relación con la CFNR:

El análisis cuantitativo del grosor medio y por cuadrantes de la CFNR, utilizando los tomógrafos de dominio tiempo (Stratus) y de dominio espectral (Cirrus) en los ojos de los diferentes grupos que constituyen esta tesis doctoral se expresan en las siguientes tablas: (tablas 13, 14 y 15)

Grosor CFNR	MEDIO	SUPERIOR	INFERIOR	TEMPORAL	NASAL
OCT -DT N=30	100,09 ±9,208	122,33 ±15,86	123,43± 10,84	72,40 ±8,58	89,93± 19,98
OCT-DE N=30	88,60 ±8,410	107,40± 12,16	116,53± 9,867	59,83± 6,70	70,63± 15,70
P	p=0,000	p=0,000	p=0,000	p=0,000	p=0,000

Tabla 13.- Comparación entre el grosor de CFNR con los tomógrafos Stratus y Cirrus en los ojos del grupo control. CFNR: capa de fibras nerviosas. OCT: tomógrafo óptico de coherencia. DT: dominio tiempo. DE: dominio espectral. DM: diferencia media entre los grosores de CFNR medidas con los tomógrafos. N: número de ojos. Los datos están expresados en media y desviación estándar, y el grosor en micras. Un valor de $p<0.05$ se considera estadísticamente significativo.

Grosor CFNR	MEDIO	SUPERIOR	INFERIOR	TEMPORAL	NASAL
OCT-DT N=71	94,33±13,63	116,46 ±10,50	114,43± 20,70	64,52 ±13,45	80,75± 18,87
OCT-DE N=71	82,89 ±10,99	104,10± 16,18	106,7± 16,93	54,15± 10,67	66,70± 10,88
P	p=0,000	p=0,000	p=0,000	p=0,000	p=0,000
DM	11,44 ± 5,82	12,37± 9,84	7,66± 14,08	10,37± 9,00	14,04 ±13,43

Tabla 14.- Comparación entre el grosor de CFNR con los tomógrafos Stratus y Cirrus en los ojos del grupo sin neuritis. CFNR: capa de fibras nerviosas. OCT: tomógrafo óptico de coherencia. DT: dominio tiempo. DE: dominio espectral. DM: diferencia media entre los grosores de capas de fibras nerviosas medidas con los tomógrafos. N: número de ojos. Los datos están expresados en media y desviación estándar y el grosor en micras. Un valor de $p<0.05$ se considera estadísticamente significativo.

Grosor CFNR	MEDIO	SUPERIOR	INFERIOR	TEMPORAL	NASAL
OCT-DT N=20	79,22±13,52	98,50 ±20,73	100,60± 18,18	52,25±15,06	65,55± 13,90
OCT-DE N=20	72,20±10,30	92,70±17,82	90,25± 16,17	43,90± 10,65	61,65± 8,58
P	p=0,000	p=0,009	p=0,000	p=0,001	p=0,014
DM	7,02± 5,28	5,8± 8,98	10,35± 9,37	8,35 ± 9,09	3,9± 9,22

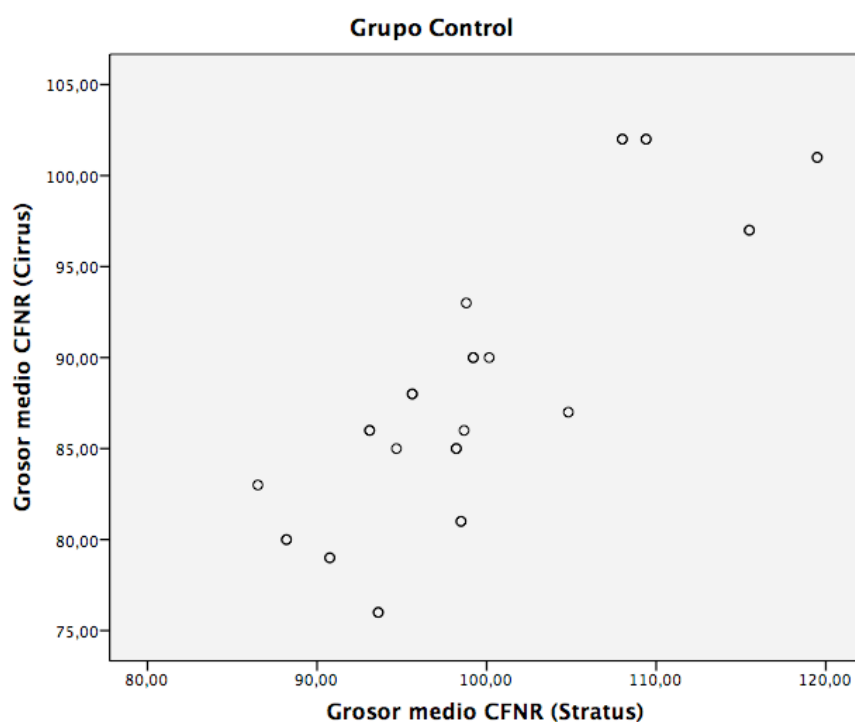
Tabla 15.- Comparación entre el grosor de la CFNR con los tomógrafos Stratus y Cirrus en los ojos del grupo con neuritis. CFN: capa de fibras nerviosas. OCT: tomógrafo óptico de coherencia. DT: dominio tiempo. DE: dominio espectral. DM: diferencia media entre los grosores de capas de fibras nerviosas medidas con los tomógrafos. N: número de ojos. Los datos están expresados en media y desviación estándar y el grosor en micras. Un valor de $p < 0.05$ se considera estadísticamente significativo.

Nuestros resultados muestran unas diferencias estadísticamente significativas al comparar el grosor medio de la CFNR y por cuadrantes, medidos con ambos tomógrafos en los ojos controles, sin neuritis y con neuritis, excepto en el sector nasal de los ojos con NO.

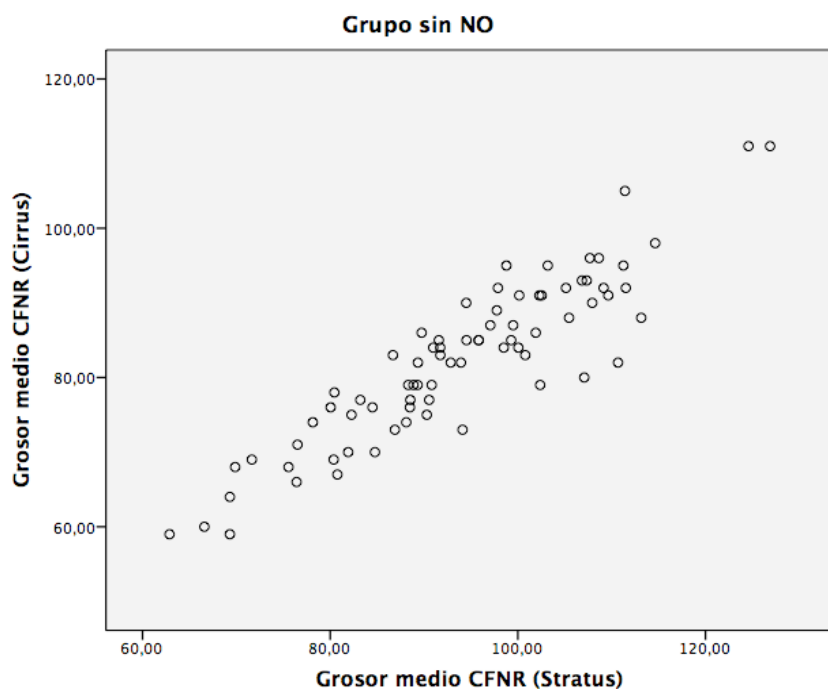
Al analizar la correlación de ambos tomógrafos en los diferentes grupos de estudio observamos que en el grupo control existe una fuerte correlación, estadísticamente significativa y directamente proporcional entre el grosor medio de la CFNR medido con OCT Stratus y Cirrus, con $Rho = 0,841$ y $p = 0,000$. En el grupo de ojos sin NO y con NO existe una correlación muy fuerte, estadísticamente significativa y directamente proporcional entre ambos tomógrafos con $Rho = 0,91$ y $p = 0,000$; y $Rho = 0,902$ y $p = 0,000$, respectivamente. Los resultados se muestran en la tabla 16 y gráficas 3, 4 y 5:

	Grupo control		Grupo sin NO		Grupo con NO	
	Rho	p	Rho	p	Rho	p
Correlación CFNR OCT-DT	0,842	0,000	0,910	0,000	0,902	0,000
OCT-ET						

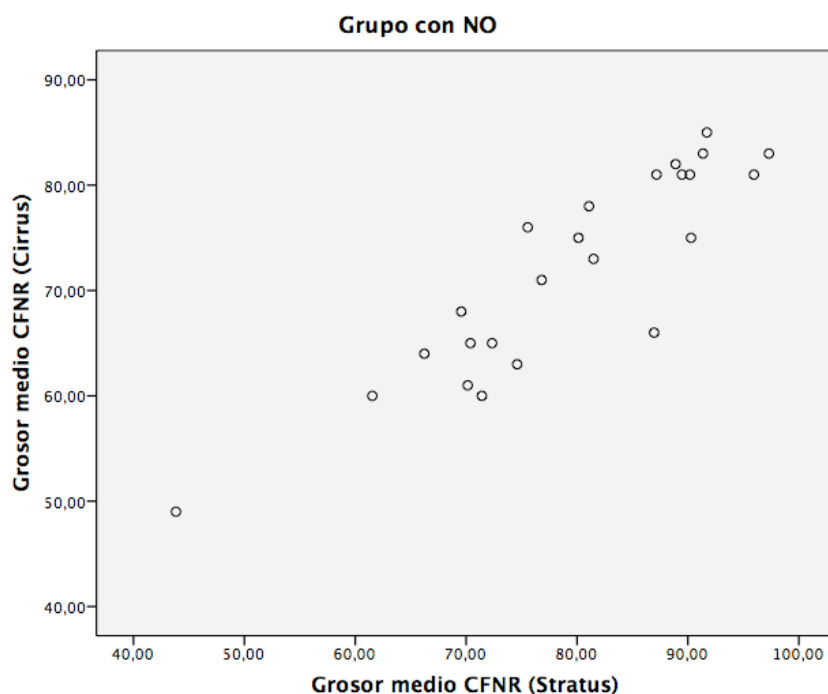
Tabla 16.- Correlación entre grosor medio de la CFNR con OCT-DT (Stratus) y OCT-ET (Cirrus) en los distintos grupos de estudio. CFNR: capa de fibras nerviosas retinianas. NO: neuritis óptica. OCT: tomógrafo óptico de coherencia. DT: dominio tiempo. DE: dominio espectral. Rho: Coeficiente de correlación de Spearman. Un valor de $p < 0.05$ se considera estadísticamente significativo.



Gráfica 3.- Correlación entre grosor medio de la CFNR con OCT-DT (Stratus) y OCT-ET (Cirrus) en el grupo control. CFNR: capa de fibras nerviosas retinianas. OCT Stratus y Cirrus. Los resultados están expresados en micras.



Gráfica 4.- Correlación entre grosor medio de la CFNR con OCT-DT (Stratus) y OCT-ET (Cirrus) en el grupo de ojos sin NO. CFNR: capa de fibras nerviosas retinianas. OCT Stratus y Cirrus. Los resultados están expresados en micras.



Gráfica 5.- Correlación entre grosor medio de la CFNR con OCT-DT (Stratus) y OCT-ET (Cirrus) en el grupo de ojos con NO. CFNR: capa de fibras nerviosas retinianas. OCT Stratus y Cirrus. Los resultados están expresados en micras.

6.2.3. Análisis de la CCGR-CPI:

El grosor medio de la CCGR-CPI en el grupo control fue de $83,43 \pm 4,59$ micras, de $75,54 \pm 9,09$ micras en los ojos sin NO y $62,38 \pm 11,28$ micras en ojos con NO.

El grosor mínimo de la CCGR-CPI en el grupo control, sin NO y con NO fueron respectivamente de $80,60 \pm 5,70$ micras, $69,96 \pm 12,01$ micras y $57,33 \pm 14,48$ micras respectivamente.

CCGR-CPI	Grupo control N=30	Grupo sin NO N=76	Grupo con NO N=24	P		
				Control vs sin NO	Control vs con NO	Sin NO vs con NO
Grosor medio	83,43 \pm 4,591	75,54 \pm 9,09	62,38 \pm 11,28	p=0,000	p=0,000	p=0,000
Grosor mínimo	80,60 \pm 5,70	69,96 \pm 12,01	57,33 \pm 14,48	p=0,000	p=0,000	p=0,000

Tabla 17.- Grosor medio y mínimo de la CCGR-CPI en los grupos de estudio. CCGR-CPI: capa de células ganglionares de la retina + capa plexiforme interna. NO: neuritis óptica. N: número de ojos. Los datos están expresados en media y desviación estándar, y el grosor en micras. OCT Cirrus. Un valor de $p < 0.05$ se considera estadísticamente significativo.

Al comparar el grosor medio y el mínimo de la CCGR-CPI en los ojos control versus ojos sin NO, nuestros resultados muestran una diferencia estadística con $p = 0,00$ para ambos.

Al comparar el grosor medio y el mínimo de la CCGR-CPI en los ojos control con ojos con NO, nuestros resultados muestran una diferencia estadísticamente significativa con $p = 0,00$ en ambos casos.

Al comparar el grosor medio y el mínimo de la CCGR-CPI en los ojos sin NO con ojos con NO, nuestros resultados muestran una diferencia estadística con $p = 0,00$ para ambos. Todos estos datos quedan reflejados en la tabla 17.

El análisis cuantitativo del grosor por sectores de la CCGR-CPI en los distintos grupos de estudio se representan en la siguiente tabla: (tabla 18)

CCGR-CPI		Superior	Sup- T	Sup- N	Inferior	INF- T	INF- N
Grupo Control N=30		83,70 ± 4,72	82,97 ± 4,42	82,10 ± 7,49	83,00 ± 8,03	83,83 ± 5,51	84,33 ± 5,44
Grupo sin NO N=76		76,34 ± 8,90	75,11 ± 8,82	76,87 ± 11,20	73,78 ± 9,91	75,95 ± 9,94	75,13 ± 10,83
Grupo con NO N=24		63,21 ± 11,90	63,71 ± 10,86	61,58 ± 12,85	61,29 ± 10,92	64,17 ± 10,45	59,71 ± 13,79
P	Control vs sin NO	p= 0,000	p= 0,000	p= 0,01	p= 0,000	p= 0,000	p= 0,000
	Control vs con NO	p= 0,000	p= 0,000	p= 0,000	p= 0,000	p= 0,000	p= 0,000
	Sin NO vs con NO	p= 0,000	p= 0,000	p= 0,000	p= 0,000	p= 0,000	p= 0,000

Tabla 18.- Grosor por sectores de la CCGR-CPI en los grupos de estudio. CCGR-CPI: capa de células ganglionares de la retina + capa plexiforme interna. NO: neuritis óptica. Sup-T: súpero-temporal. Sup-N: súpero-nasal. Inf-T: ínfero-temporal. Inf-N: ínfero-nasal. N: número de ojos. OCT Cirrus. Los datos están expresados en media y desviación estándar, y el grosor en micras. Un valor de $p < 0.05$ se considera estadísticamente significativo.

Hemos realizado un análisis colorimétrico del grosor medio y mínimo de la CCGR-CPI, y del grosor medio y cuadrante temporal de la CFNR. Para ello se han considerado como mediciones “fuera de la normalidad” aquellas representadas en color amarillo y rojo, según la gradación explicada previamente en el apartado sujetos, material y métodos. Los resultados se muestran en las tablas 19, 20, 21 y 22.

Relación entre NO y grosor medio CFNR (color)

		Grosor medio CFNR (color)	
		Verde	Ama-Rojo
		Recuento (%)	Recuento (%)
Ojos (N=100)	Sin NO (N=76)	50	26
	Con NO (N=24)	7	17

Tabla 19.- Porcentaje de ojos con alteración colorimétrica en el grosor medio de la CFNR. CFNR: capa de fibras nerviosas retinianas. NO: neuritis óptica. Ama-Rojo: amarillo+rojo= grosores de CFNR “fuera de la normalidad”. N: número de ojos. OCT Cirrus. Los datos están expresados en tanto por ciento (%).

Relación entre NO y Cuadrante T CFNR (color)

		Cuadrante T CFNR (color)	
		Verde	Ama-Rojo
		Recuento (%)	Recuento (%)
Ojos (N=100)	Sin NO (N=76)	50	26
	Con NO (N=24)	6	18

Tabla 20.- Porcentaje de ojos con alteración colorimétrica en el grosor medio del cuadrante temporal de la CFNR. CFNR: capa de fibras nerviosas retinianas. T: grosor del cuadrante temporal. NO: neuritis óptica. Ama-Rojo: amarillo+rojo= grosores de CFNR “fuera de la normalidad”. N: número de ojos. OCT Cirrus. Los datos están expresados en tanto por ciento (%).

Relación entre NO y Grosor medio CCGR-CPI (color)

		Grosor medio CCGR-CPI(color)	
		Verde	Ama-Rojo
		Recuento (%)	Recuento (%)
Ojos	Sin NO (N=76)	48	28
	Con NO (N=24)	6	18

Tabla 21.- Porcentaje de ojos con alteración colorimétrica en el grosor medio de la CCGR-CPI. CCGR-CPI: capa de células ganglionares retinianas + capa plexiforme interna. NO: neuritis óptica. Ama-Rojo: amarillo+rojo= grosores de CFNR “fuera de la normalidad”. N: número de ojos. OCT Cirrus. Los datos están expresados en tanto por ciento (%).

Relación entre NO y Grosor mínimo CCGR-CPI (color)

		Grosor mínimo (color)	
		Verde	Ama-Rojo
		Recuento (%)	Recuento (%)
Ojos	Sin NO (N=76)	40	36
	Con NO (N=24)	4	20

Tabla 22.- Porcentaje de ojos con alteración colorimétrica en el grosor mínimo de la CCGR-CPI. CCGR-CPI: capa de células ganglionares retinianas + capa plexiforme interna. NO: neuritis óptica. Ama-Rojo: amarillo+rojo= grosores de CFNR “fuera de la normalidad”. N: número de ojos. OCT Cirrus. Los datos están expresados en tanto por ciento (%).

Al analizar el grosor medio de la CFNR el 57% de los ojos adoptan el color verde y el 43% la combinación amarillo-rojo. En el cuadrante temporal de la CFNR el 56% se muestran verdes, mientras el 44% amarillo-rojo. El grosor medio de la CCGR-CPI se expresa en verde en el 54% de los ojos y en amarillo-rojo en el 46%. En el grosor mínimo de la CCGR-CPI el 44% en verde y el 56% en amarillo-rojo.

Además hemos realizado el mismo análisis pero tomando como muestra únicamente los ojos con NO. Los resultados se expresan en la siguiente tabla (tabla 23).

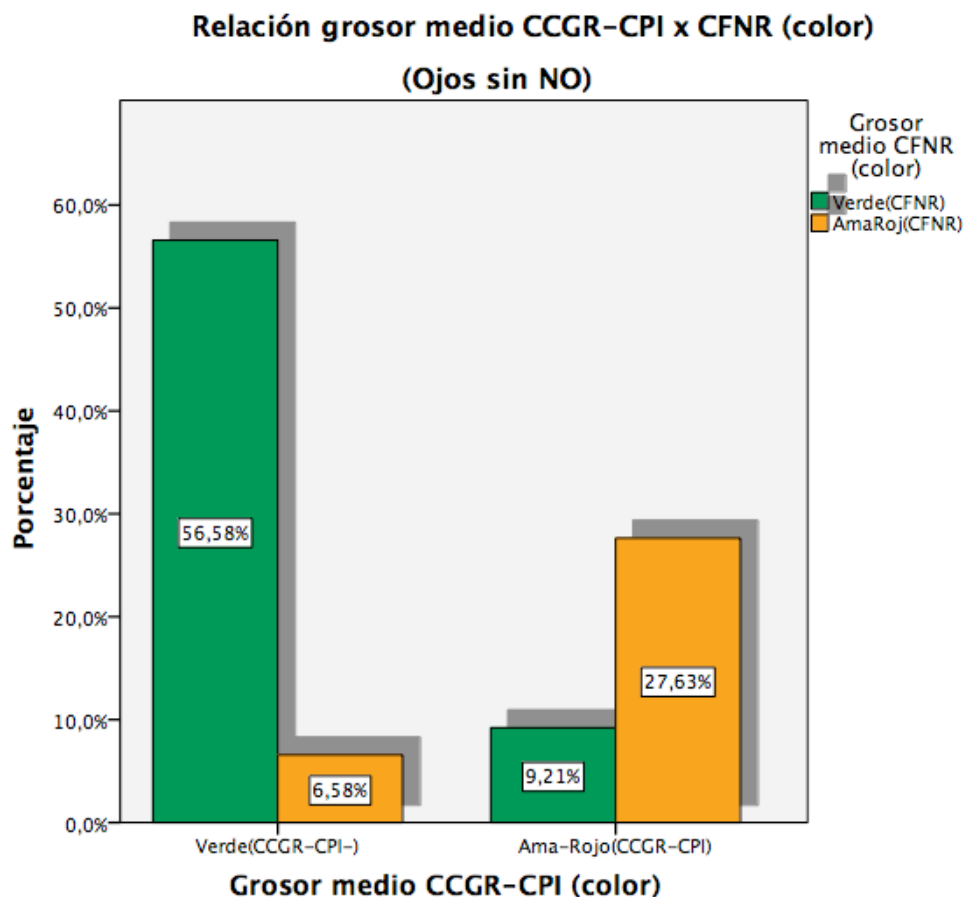
Análisis colorimétrico en ojos con NO

		N	Recuento (%)
Grosor medio CFNR (color)	Verde	7	29.2%
	Ama-Rojo	17	70.8%
Cuadrante T CFNR (color)	Verde	6	25.0%
	Ama-Rojo	18	75.0%
Grosor medio CCGR-CPI (color)	Verde	6	25.0%
	Ama-Rojo	18	75.0%
Grosor mínimo CCGR-CPI (color)	Verde	4	16.7%
	Ama-Rojo	20	83.3%

Tabla 23.- Análisis colorimétrico en ojos con NO. CFNR: capa de fibras nerviosas retinianas. Cuadrante T: cuadrante temporal. CCGR-CPI: capa de células ganglionares retinianas + capa plexiforme interna. NO: neuritis óptica. Ama-Rojo: amarillo+rojo= grosores de CFNR “fuera de la normalidad”. N: número de ojos. OCT Cirrus.

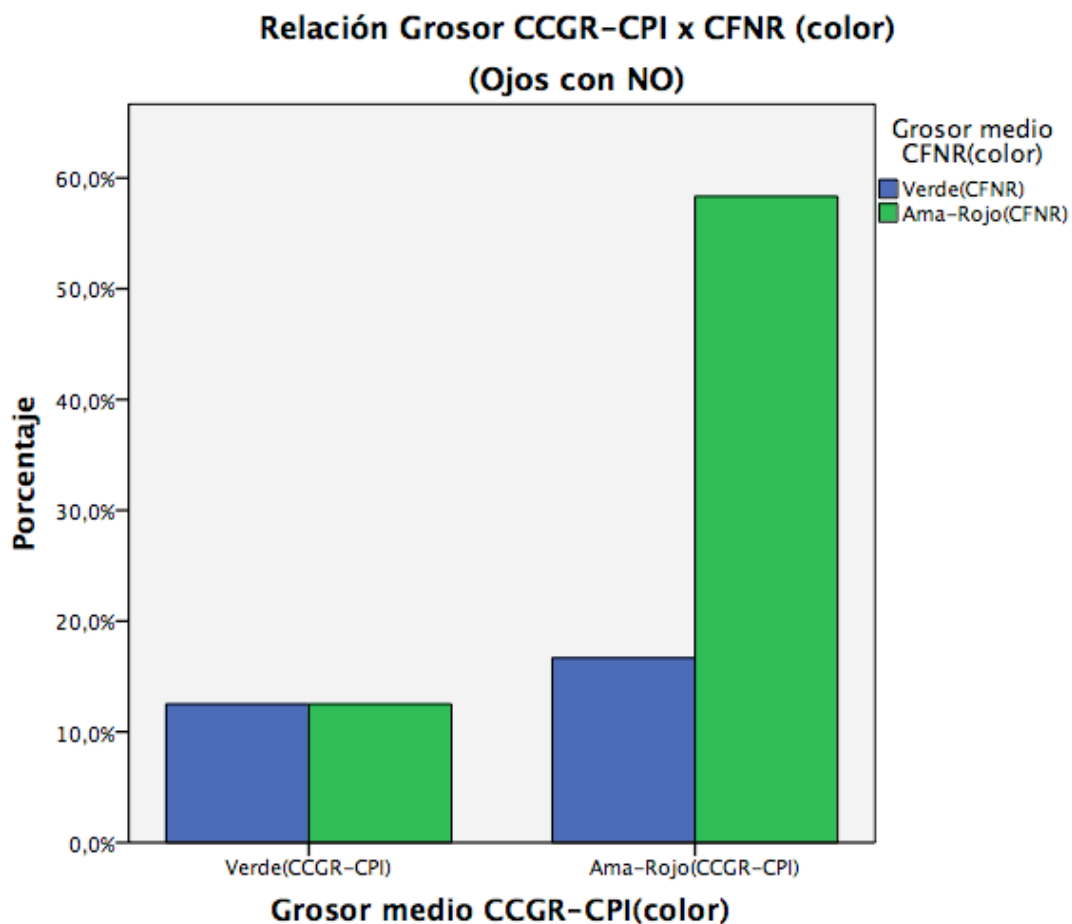
Al estudiar el grosor medio de la CFNR en los ojos con NO el 70,8% se presentan fuera de la normalidad, en el cuadrante temporal de la CFNR el 75%, en el grosor medio de la CCGR-CPI el 75% y en el grosor mínimo de la CCGR-CPI el 83,3%.

Analizando el grupo de ojos sin NO que presentan color amarillo-rojo en el grosor medio de la CCGR-CPI, obtenemos que un 9,21% de ellos se muestran en color verde en el grosor medio de la CFNR. Sin embargo, al analizar el grupo de ojos sin NO que aparecen en color verde en el grosor medio de la CCGR-CPI, el 6,58% presentan color amarillo-rojo en el grosor medio de la CFNR. Estos resultados se muestran en la gráfica 6.



Gráfica 6.- Análisis colorimétrico del grosor medio de la CCGR-CPI y grosor medio de la CFNR en ojos sin NO. CFNR: capa de fibras nerviosas retinianas. CCGR-CPI: capa de células ganglionares retinianas + capa plexiforme interna. NO: neuritis óptica. Ama-Rojo: amarillo+rojo. OCT Cirrus.

Al realizar el mismo análisis en el grupo de ojos con NO, obtenemos de aquellos ojos con NO que muestran color amarillo-rojo en el grosor medio de la CCGR-CPI, el 17% se muestran en verde al medir el grosor medio de la CFNR. Sin embargo, al analizar el grupo de ojos con NO que aparecen en color verde en el grosor medio de la CCGR-CPI, el 13% presentan color amarillo-rojo en el grosor medio de la CFNR. Los resultados se muestran en la gráfica 7.



Gráfica 7.- Análisis colorimétrico del grosor medio de la CCGR-CPI y grosor medio de la CFNR en ojos con NO. CFNR: capa de fibras nerviosas retinianas. CCGR-CPI: capa de células ganglionares retinianas + capa plexiforme interna. NO: neuritis óptica. Ama-Rojo: amarillo+rojo. OCT Cirrus.

6.3. Correlación tomográfica con la función visual y parámetros clínicos

6.3.1. Diferencia cuantitativa en el grosor medio de CFNR (Stratus) basal y final y correlación con la diferencia evolutiva de la AV, Pelli-Robson, CV, estado de discapacidad y tiempo de evolución de la enfermedad.

La diferencia cuantitativa entre los grosores basales y finales de la CFNR las hemos correlacionado con la diferencia de la AV basal y final, con la diferencia basal y final del Pelli-Robson y con la diferencia basal y final de distintos parámetros campimétricos en ojos de pacientes con y sin NO. Nuestros resultados se expresan en la tabla 24.

	Grupo sin NO (N=71)		Grupo con NO (N=20)	
	Rho	P	Rho	P
AV	-0,141	0,241	0,787	0,000
Pelli-Robson	0,198	0,098	0,466	0,039
DM	0,100	0,408	0,217	0,359
DE	-0,012	0,924	-0,087	0,714

Tabla 24.- Correlación entre grosor diferencial de la CFNR basal y evolutivo y la AV y Pelli-Robson. AV: Agudeza visual. Pelli-Robson: Pelli-Robson monocular. DM: desviación media campimétrica. DE: desviación estándar campimétrica. NO: neuritis óptica. Rho: Coeficiente de correlación de Spearman. N: número de ojos. OCT Stratus. Un valor de $p < 0.05$ se considera estadísticamente significativo.

Nuestro estudio muestra una correlación lineal moderada y directamente proporcional entre la diferencia cuantitativa del grosor de la CFNR basal y final, y la diferencia entre la AV en los mismos intervalos de tiempo, en el grupo de ojos con NO (Rho=0,787; $p=0,000$).

De igual modo, hemos encontrado una correlación débil y directamente proporcional entre la diferencia cuantitativa del grosor de la CFNR basal y final y las modificaciones del Pelli-Robson en el mismo tiempo, en el grupo de ojos con NO (Rho=0,466; $p=0,039$).

No hemos hallado correlación estadísticamente significativa entre la evolución del grosor medio de la CFNR basal y final y la evolución de la escala de discapacidad funcional EDSS en el grupo de ojos sin NO ni en los ojos con NO. Los resultados se muestran en la tabla 25.

Tampoco hemos hallado correlación estadísticamente significativa entre la evolución del grosor medio de la CFNR basal y final y los cambios en el tipo de enfermedad en el grupo de ojos sin NO ni en los ojos con NO. Los resultados se muestran en la tabla 25.

Grosor medio CFNR dif	Grupo sin NO (N=71)		Grupo con NO (N=20)	
	Rho	P	Rho	P
EDSS dif	-0,105	0,385	-0,413	0,070
Forma clínica dif	-0,192	0,108	-0,036	0,879

Tabla 25.- Correlación entre grosor diferencial de la CFNR basal y evolutivo y evolución de la escala EDSS y forma clínica. CFNR: capa de fibras nerviosas retinianas. Dif: diferencia entre medición basal e inicial. NO: neuritis óptica. Rho: Coeficiente de correlación de Spearman. N: número de ojos. OCT Stratus. Un valor de $p < 0.05$ se considera estadísticamente significativo.

6.3.2. Correlación entre el grosor medio de la CCGR-CPI y otros parámetros: AV, Pelli-Robson, CV, grosor medio, CFNR, estado de discapacidad y tiempo de evolución.

Al analizar la correlación entre el grosor medio de la CCGR-CPI y diferentes parámetros en ojos sin NO y con NO, los resultados obtenidos se expresan en la tabla 26.

	Grupo sin NO (N=76)		Grupo con NO (N=24)	
	Rho	P	Rho	P
AV	0,384	0,001	0,546	0,013
P-R monocular	0,113	0,346	-0,007	0,976
Grosor medio CFNR (Cirrus)	0,696	0,000	0,704	0,001

Tabla 26.- Correlación entre grosor medio de la CCGR-CPI con AV, Pelli-Robson monocular y grosor medio de la CFNR. CCGR-CPI: Capa de células ganglionares + capa plexiforme interna. AV: Agudeza visual. P-R: Pelli-Robson. CFNR: Grosor medio de la capa de fibras nerviosas retinianas. NO: neuritis óptica. Rho: Coeficiente de correlación de Spearman. N: número de ojos. OCT Cirrus. Un valor de $p < 0.05$ se considera estadísticamente significativo.

Nuestros resultados muestran una correlación significativa, directamente proporcional y débil entre el grosor medio de la CCGR-CPI y la AV en los ojos que cursan sin y con NO ($Rho=0,384$; $p=0,001$ y $Rho=0,546$; $p=0,013$, respectivamente).

Hemos observado correlación significativa, moderada y directamente proporcional entre el grosor medio de la CCGR-CPI y la CFNR tanto en los ojos sin NO como con NO ($Rho=0,696$; $p=0,000$ y $Rho=0,704$; $p=0,001$, respectivamente). Al estudiar el test de sensibilidad al contraste, no hemos hallado correlación significativa en el Pelli-Robson monocular, ni binocular ($p=0,490$).

Hemos relacionado el grosor medio de la CCGR-CPI en los ojos sin y con NO con la escala de gravedad del estado de discapacidad funcional (EDSS). Para ello, hemos incluido en el grupo “sin NO” ambos ojos de los pacientes que en su estudio no cursaron con NO; y en el parámetro “con NO” exclusivamente los ojos con NO, de manera que hemos excluido los ojos adelfos de los pacientes que han padecido una NO.

Nuestros resultados muestran una correlación lineal, débil e inversamente proporcional entre el grosor medio de la CCGR-CPI y nivel del estado de discapacidad tan sólo en pacientes que no cursaron con NO, con una $r=-0,30$ y $p=0,026$. (Tabla 27)

	Ojos de pacientes sin NO N=54		Ojos con NO N=24	
	r	P	r	P
EDSS	-0,300	0,026	-0,156	0,467

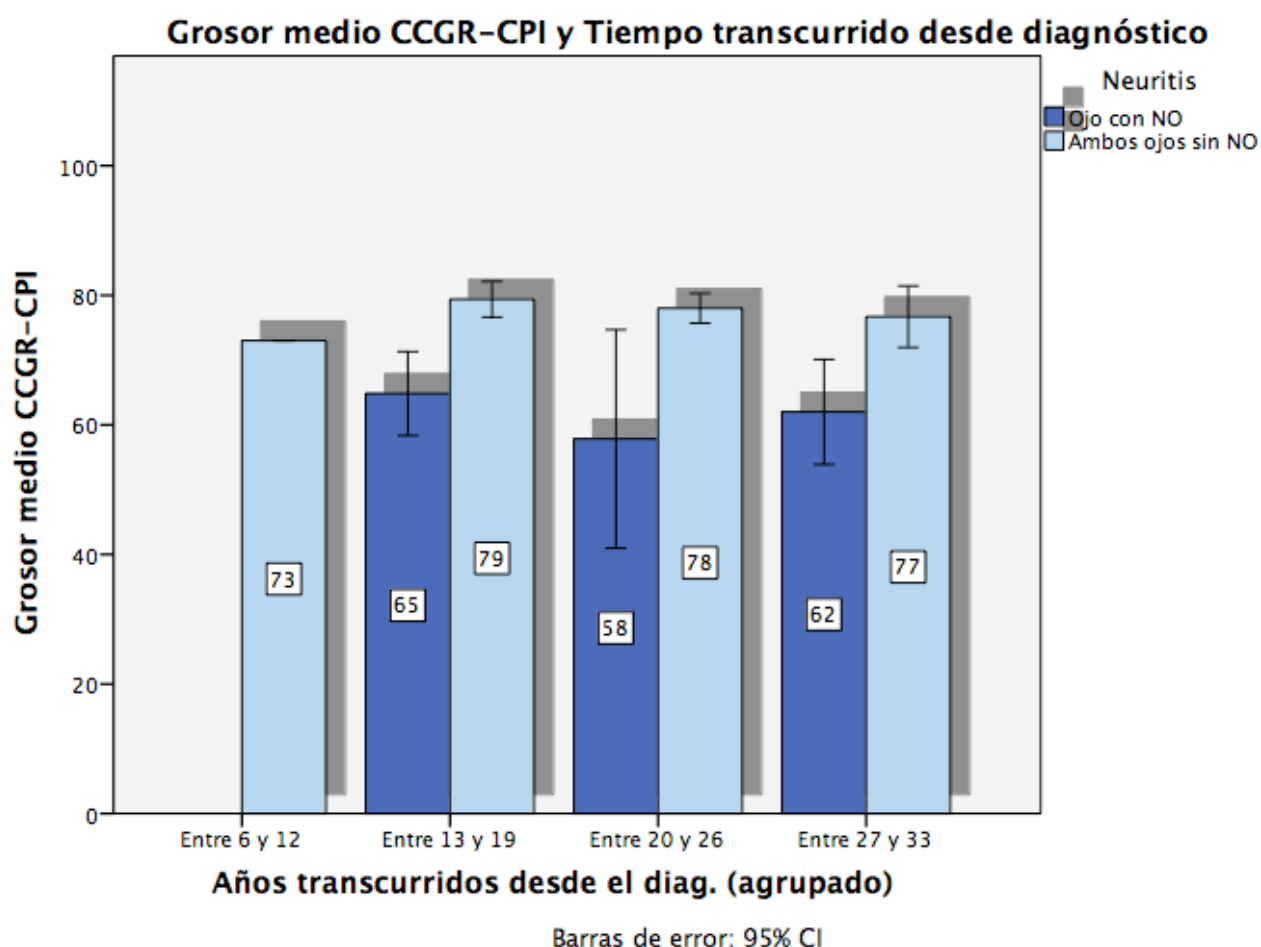
Tabla 27.- Correlación entre grosor medio de la CCGR-CPI con la escala de discapacidad funcional EDSS. EDSS: Expanded Disability Status Scale. CCGR-CPI: Capa de células ganglionares + capa plexiforme interna. NO: neuritis óptica. r: Coeficiente de correlación de Pearson. OCT Cirrus. Un valor de $p<0.05$ se considera estadísticamente significativo.

En relación al tiempo de evolución, éste ha sido dividido en cuatro subgrupos:

1. Entre 6 y 12 años de evolución
2. Entre 13 y 19 años de evolución
3. Entre 20 y 26 años de evolución
4. Entre 27 y 33 años de evolución

Hemos incluido en el parámetro “sin NO” exclusivamente ambos ojos de los pacientes que nunca han padecido una NO; y dentro del grupo “con NO”, los ojos de los pacientes que han presentado NO antes de su reclutamiento. Para valorar cómo pueden influir a la vez el tiempo de evolución y el antecedente de NO en el grosor medio de la CCGR-CPI, se ha realizado un análisis de pruebas cruzadas donde la variable dependiente es el grosor medio de la CCGR-CPI.

Los resultados del grosor medio de la CCGR-CPI en relación con los años de evolución de la enfermedad se muestran en la gráfica 8 para los grupos de estudio descritos anteriormente. No existe correlación con significación estadística en el grupo de pacientes sin NO ($r = -0,151$; $p = 0,276$) ni en el grupo de pacientes con NO ($r = -0,176$; $p = 0,410$).



Gráfica 8.- Análisis del tiempo de evolución por subgrupos y el grosor medio de la CCGR-CPI. CCGR-CPI: capa de células ganglionares retinianas + capa plexiforme interna. NO: neuritis óptica. Diag: diagnóstico. OCT Cirrus. El resultado se expresa en micras.

La tabla 28 muestra la comparación del grosor medio de la CCGR-CPI de cada uno de los subgrupos en los que se ha dividido el tiempo de evolución de la enfermedad con el resto de grupos de tiempo de evolución, y se observa que no existen diferencias estadísticamente significativas en el tiempo transcurrido desde el diagnóstico en el grupo de los ojos sin NO ni con NO.

Comparaciones por parejas							
Variable dependiente: grosor medio CCGR-CPI							
Neuritis	(I) Años transcurridos desde el diagnóstico (agrupado)	(J) Años transcurridos desde el diagnóstico (agrupado)	Dif de medias (I-J)	Error estándar	Signif	95% de intervalo de confianza para diferencia	
						Límite inferior	Límite sup
Ojos con NO (n=24)	Entre 6 y 12 (n=0)	Entre 13 y 19
		Entre 20 y 26
		Entre 27 y 33
	Entre 13 y 19 (n=2)	Entre 6 y 12
		Entre 20 y 26	7.000	4.064	.268	-2.966	16.966
		Entre 27 y 33	2.833	4.064	1.000	-7.132	12.799
	Entre 20 y 26 (n=6)	Entre 6 y 12
		Entre 13 y 19	-7.000	4.064	.268	-16.966	2.966
		Entre 27 y 33	-4.167	4.693	1.000	-15.674	7.341
	Entre 27 y 33 (n=6)	Entre 6 y 12
		Entre 13 y 19	-2.833	4.064	1.000	-12.799	7.132
		Entre 20 y 26	4.167	4.693	1.000	-7.341	15.674
Ambos ojos sin NO (n=54)	Entre 6 y 12 (n=2)	Entre 13 y 19	-6.393	5.950	1.000	-22.541	9.755
		Entre 20 y 26	-5.000	6.145	1.000	-21.678	11.678
		Entre 27 y 33	-3.700	6.296	1.000	-20.790	13.390
	Entre 13 y 19 (n=14)	Entre 6 y 12	6.393	5.950	1.000	-9.755	22.541
		Entre 20 y 26	1.393	2.661	1.000	-5.829	8.615
		Entre 27 y 33	2.693	2.995	1.000	-5.435	10.821
	Entre 20 y 26 (n=14)	Entre 6 y 12	5.000	6.145	1.000	-11.678	21.678
		Entre 13 y 19	-1.393	2.661	1.000	-8.615	5.829
		Entre 27 y 33	1.300	3.366	1.000	-7.835	10.435
	Entre 27 y 33 (n=10)	Entre 6 y 12	3.700	6.296	1.000	-13.390	20.790
		Entre 13 y 19	-2.693	2.995	1.000	-10.821	5.435
		Entre 20 y 26	-1.300	3.366	1.000	-10.435	7.835

Tabla 28.- Comparación del grosor medio de la CCGR-CPI en el grupo de pacientes con NO y sin NO con cada uno de los subgrupos del tiempo de evolución. CCGR-CPI: Capa de células ganglionares + capa plexiforme interna. NO: neuritis óptica. Dif: diferencia. Signif: significación. Sup: superior. OCT Cirrus. Un valor de $p < 0.05$ se considera estadísticamente significativo.

De igual modo, la tabla 29 muestra el análisis multivariante comparando cada uno de los cuatro subgrupos de tiempo de evolución con el grupo de ojos sin NO y con NO, donde la variable dependiente sigue siendo el grosor medio de la CCGR-CPI. Se observa que existen diferencias estadísticamente significativas en el grosor medio de la CCGR-CI entre el grupo de ojos con NO y el grupo que no ha tenido NO en ninguno de los dos ojos sin que importe el tiempo de evolución de la enfermedad.

Comparaciones por parejas

Variable dependiente: CCGR-CPI

Años desde el diagnóstico (agrupado)	(I) Neuritis	(J) Neuritis	Dif de medias (I-J)	Error estándar	Signif	95% de intervalo de confianza para diferencia	
						Límite inferior	Límite superior
Entre 6 y 12	Ojo con NO	Ambos ojos sin NO
	Ambos ojos sin NO	Ojo con NO
Entre 13 y 19	Ojo con NO	Ambos ojos sin NO	-14.560	2.805	.000	-20.152	-8.967
	Ambos ojos sin NO	Ojo con NO	14.560	2.805	.000	8.967	20.152
Entre 20 y 26	Ojo con NO	Ambos ojos sin NO	-20.167	3.966	.000	-28.075	-12.258
	Ambos ojos sin NO	Ojo con NO	20.167	3.966	.000	12.258	28.075
Entre 27 y 33	Ojo con NO	Ambos ojos sin NO	-14.700	4.198	.001	-23.070	-6.330
	Ambos ojos sin NO	Ojo con NO	14.700	4.198	.001	6.330	23.070

Tabla 29.- Comparación del grosor medio de la CCGR-CPI en cada uno de los subgrupos del tiempo de evolución en ojos con y sin NO. CCGR-CPI: Capa de células ganglionares + capa plexiforme interna. NO: neuritis óptica. Dif: diferencia. Signif: significación. OCT Cirrus. Un valor de $p < 0.05$ se considera estadísticamente significativo.

7.-DISCUSIÓN:

La EM es una enfermedad neurodegenerativa que afecta al SNC de manera progresiva. La importancia del análisis del grosor de la CFNR reside en que puede constituir un auténtico marcador biológico en esta enfermedad. El objetivo principal de nuestro estudio es cuantificar de manera objetiva la posibilidad de que en estos pacientes el deterioro progresivo de la CFNR sea mayor que en la población normal.

El tiempo estimado que la mayoría de los autores consideran adecuado para detectar mediante OCT la degeneración retrógrada que ocurre tras un episodio de NO es de 6 meses, motivo por el cual hemos excluido los pacientes que sufrieron NO con menos de 6 meses desde su reclutamiento (87, 88).

Son varios los autores que defienden que la pérdida neuronal existe incluso en ausencia de episodios inflamatorios o brotes de la enfermedad (89). Por ello, pretendemos evaluar si existe deterioro progresivo en la CFNR y si se podría asociar o no a la progresión de la EM.

Hasta la fecha, existen numerosos estudios transversales donde se demuestra el adelgazamiento de la CFNR en pacientes con EM al compararlos con sujetos sanos (87, 90, 91), observándose este adelgazamiento tanto en el ojo afecto de NO como en el contralateral (92). Petzold et al (59) realizaron un metaanálisis de la mayoría de los estudios publicados sobre este tema y encontraron un adelgazamiento marcado en el grosor de la CFNR de pacientes que han tenido episodio de NO. La media de adelgazamiento de todos los ojos con NO analizados fue de $-20,38 \mu\text{m}$ con un intervalo de confianza (IC) al 95% de $-22,86$ a $-17,91 \mu\text{m}$ respecto a los controles sanos. Al compararlos con el ojo contralateral de pacientes afectados de NO el adelgazamiento hallado fue de $-13,84 \mu\text{m}$, con un IC 95% de $-15,97$ a $-11,72 \mu\text{m}$. También observaron disminución del grosor de la CFNR, aunque en menor cuantía, al analizar los ojos sin NO de los pacientes enfermos con respecto a los sanos ($-7,08 \mu\text{m}$; IC 95%: $-8,65$ a $-5,52 \mu\text{m}$). (Tabla 30)

	N.º de estudios	Ojos analizados	Diferencia media
EM con NO frente a controles sanos	14	2.063 ojos (956 EM con NO, 1.107 controles)	-20,38 μ m (IC 95% = -22,85 a -17,91)
EM con NO frente a EM sin historia de NO	27	4.199 ojos (1.631 EM con NO, 2.568 EM sin NO)	-13,84 μ m (IC 95% = -15,97 a -11,72)
EM sin NO frente a controles sanos	15	3.154 ojos (1.987 EM sin NO, 1.167 controles)	-7,08 μ m (IC 95% = -8,65 a -5,52)

EM: esclerosis múltiple; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; NO: neuritis óptica.

Tabla 30: esquema los resultados del metaanálisis de Petzold et al. (Imagen tomada de la Revista de Neurología 2012; 54: 560)

En nuestro estudio hemos obtenido valores del grosor medio de la CFNR del grupo de ojos sin NO y del grupo con NO inferiores a las del grupo control, tanto en el momento basal como en el final, medidos con OCT Stratus. El grupo de ojos con NO es el que presenta menor grosor medio de la CFNR. No hallamos diferencias estadísticamente significativas al comparar el grupo control con el grupo de ojos sin NO, ni en el momento basal ($p=0,988$) ni en el final ($p=0,064$), pero sí existen diferencias estadísticamente significativas en el momento basal y final entre el grupo control y el grupo de ojos con NO ($p=0,000$; $p=0,000$, respectivamente); y entre el grupo de ojos sin NO y con NO tanto en el momento basal como en el final ($p=0,000$; $p=0,000$, respectivamente). Sin embargo, al realizar las mediciones del grosor medio de la CFNR con OCT Cirrus (tan sólo se realizaron en el momento final del estudio con este dispositivo), encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo de ojos sin NO ($p=0,018$). Sospechamos que los distintos mecanismos de segmentación de los dos aparatos permiten que la OCT Cirrus proporcione una medición más fina.

Saidha et al (93) establecen que el adelgazamiento de la CFNR se produce en todos los subtipos de EM (salvo en la forma EMPP) al compararlos con el grupo control, siendo más pronunciado en la forma EMSP, seguido de la forma EMRR.

Aunque existe una gran cantidad de estudios transversales, son muy escasos los que se han realizado de manera prospectiva para valorar el cambio de la CFNR en el tiempo en pacientes con EM, y la mayoría de ellos han utilizado la OCT Stratus.

Costello et al (52) diseñaron un estudio prospectivo con 78 pacientes con NO sometidos a controles de visión y OCT durante un periodo de seguimiento de 28 meses. Observaron que las primeras diferencias significativas interoculares ocurrieron dos meses después de presentar la NO, y se evidenció precozmente en el sector temporal de la CFNR; pero consideraron que el mejor momento para detectar el máximo adelgazamiento del espesor de la CFNR era entre los 3 y 6 meses tras la NO (85% de los pacientes). A partir del 7º al 12º, mes el grosor se estabilizaba. Además, observaron que aquellos pacientes que presentaban un grosor de CFNR en la OCT del tercer al sexto mes desde la NO inferior o igual a 75 micras tenían una peor recuperación visual medidas por CV al año del episodio. Así establecieron esta medida como umbral por debajo del cual se podía predecir una peor recuperación visual de los pacientes.

El primer estudio longitudinal que se realizó con pacientes afectos de EM fue llevado a cabo por Sepulcre et al (94) en 2007. Analizaron 61 pacientes y 29 controles durante un periodo de seguimiento de 2 años, con exploración oftalmológica cada 3 meses, y observaron que el grosor de la CFNR en pacientes con EM era más delgado que en los controles, sobre todo en el cuadrante temporal, con una $p=0,004$. El adelgazamiento de la CFNR era mayor en los pacientes con historia de NO ($p=0,002$) que en aquellos que no habían padecido esta neuropatía en relación al grupo control ($p=0,014$).

Talman et al (95) analizaron la evolución durante 18 meses del grosor de la CFNR en 299 pacientes (593 ojos). Sus resultados mostraban que en los ojos con pérdida visual existía mayor adelgazamiento de la CFNR que los ojos donde la AV se mantenía estable. Relacionaron los cambios hallados en la CFNR con el tiempo de seguimiento, de manera que los pacientes con mayor tiempo de seguimiento presentaban mayor adelgazamiento de la CFNR independientemente del tiempo de evolución de la enfermedad, incluso tras ajustar por la edad. Los ojos sin antecedentes de NO también mostraron patrones similares de aumento del adelgazamiento con el tiempo. Este patrón también se observó, aunque no tan bien definido, en pacientes con historia previa de NO. Los autores consideraron que el menor adelgazamiento progresivo podría deberse a la presencia de un adelgazamiento muy marcado antes de su inclusión en el estudio por la propia NO.

La disminución del grosor de la CFNR en comparación con la basal fue la siguiente: 0,4% en los ojos con un periodo de seguimiento de entre 0,5 y 1 año, 1,7% para los que tenía un seguimiento de entre 1 y 2 años, 3,2% en la franja de 2 a 3 años y 6,7% en los pacientes con más de 3 años de seguimiento. En el grupo control el adelgazamiento promedio fue del 0,5% a los 3 años. Los resultados para la cohorte y el periodo de tiempo de estudio (de 0,5 a 4,5 años) establecieron que los pacientes con EM presentaban un descenso medio del espesor de CFNR de 2 micras por año de seguimiento y fue similar en los pacientes con y sin historia de NO previa. En el grupo control fue de 0,49 micras durante un periodo de 3 años.

García-Martín et al (89), en un análisis prospectivo de la evolución de la CFNR en pacientes con EM sin brotes, encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la evaluación basal y a los dos años en el espesor medio, en el sector superior y en el inferior de la CFNR, y volumen macular medidos mediante OCT Stratus 3000.

El sector inferior de la CFNR es en el que apreciaban mayor modificación, disminuyendo una media de 8,28 micras a los dos años, con una probabilidad de que esto sea debido al azar inferior a 0,1%. El cuadrante superior se redujo una media de 6,47 micras y el grosor medio 4,92 micras.

En nuestro trabajo encontramos datos concordantes con lo anteriormente expuesto. No hemos hallado diferencias estadísticamente significativas en la evolución del grosor medio de la CFNR en el grupo control a lo largo del estudio ($p=0,284$), pero sí en el grupo de ojos sin NO y con NO ($p=0,00$ en ambos casos). El adelgazamiento del grosor medio de la CFNR en el grupo sin NO, desde el momento basal al final, fue de $4,502 \pm 7,70$ micras; en el grupo de ojos con NO fue de $5,903 \pm 7,605$ micras. Al comparar el adelgazamiento medio en estos dos grupos no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p=0,977$). Por tanto, en ambos grupos de pacientes con EM existe un adelgazamiento en el grosor medio de la CFNR a lo largo del periodo de estudio, y no podemos descartar que las diferencias entre ambos no se deban al azar. Estos resultados sugieren que el adelgazamiento progresivo de la CFNR en pacientes con EM es independiente de

haber padecido previamente un episodio de NO, y por tanto podría ser debido a la simple evolución de la enfermedad.

En un estudio reciente, García-Martín et al (96) valoraron los factores que pudiesen modificar la medida del grosor de las CFNR en pacientes con EM. Reclutaron 34 pacientes con un episodio de NO unilateral y fueron reevaluados a los 12 y 24 meses. Compararon los ojos afectados de NO con el contralateral y observaron que, aunque el grosor de la CFNR y los parámetros funcionales mostraron mayor afectación estadísticamente significativa en los ojos con NO, los cambios en las mediciones durante el estudio fueron similares entre ambos grupos. Con este estudio demostraron que tras la fase aguda de la NO la atrofia de la CFNR no se relaciona con el episodio inflamatorio inicial sino con la progresión de la enfermedad (60); pues después de los primeros 6 meses, que es el periodo donde existe mayor adelgazamiento, los cambios que aprecian en el grosor de la CFNR son similares entre ojos con NO y ojos sin NO. Estos autores llegan a la conclusión de que haber padecido un episodio de NO, no implica un mayor riesgo de adelgazamiento progresivo de la CFNR.

Hemos analizado la evolución de la CFNR en los ojos contralaterales de pacientes con NO unilateral. El adelgazamiento medio desde el momento basal al final en este grupo fue de $6,00 \pm 5,904$ micras. Los resultados muestran adelgazamientos medios similares en los ojos con NO y los ojos contralaterales.

Herrero et al (97) estudiaron las modificaciones de la CFNR en 94 pacientes con EM y 50 controles libres de enfermedad durante un periodo de 3 años. Excluyeron aquellos pacientes que habían sufrido algún brote de EM tanto en los 6 meses anteriores al inicio del estudio como durante el seguimiento, con el fin de evaluar el daño axonal secundario a la progresión de la EM como reflejo de la existencia de una neurodegeneración crónica. Los parámetros estructurales y funcionales reflejan diferencias significativas entre la visita basal y la final. Observaron una disminución significativa ($p < 0,05$ t-test) en el grosor medio, superior, temporal e inferior de la CFNR en los pacientes con EM a los 3 años; en el grupo control sólo en los valores medios y en el sector inferior. Los cambios más importantes se localizaron en los cuadrantes superiores e inferiores de los pacientes con EM, con

una disminución anual media de 4,98 micras ($P=0,015$) y 4,88 micras ($P<0,001$) respectivamente.

En nuestro estudio, al realizar el análisis de la CFNR por sectores, hemos hallado que el sector que presenta menor grosor es el cuadrante temporal, tanto en el grupo de ojos sin NO y con NO. Este patrón se ha observado tanto al inicio como al final del estudio. En el análisis evolutivo observamos que el adelgazamiento del cuadrante temporal no muestra diferencias estadísticamente significativas entre el momento basal y el final ni en el grupo de ojos sin NO ni en el grupo de ojos con NO ($p=0,865$; $p=0,638$, respectivamente). Encontramos diferencias con significación estadística en los cuadrantes superior, inferior y nasal en los ojos sin NO ($p=0,000$; $p=0,001$; $p=0,012$, respectivamente); y en el cuadrante superior en los ojos con NO ($p=0,002$).

Parikh y colaboradores (98) analizaron el grosor de la CFNR en 187 ojos sanos, observando una disminución media de 0,16 micras al año, siendo mayor en personas con edades superiores a los 50 años.

Narayanan et al (63) describieron una tasa de cambio de la CFNR de -1,49 micras al año en ojos sin NO y -1,27 en ojos con NO, no hallando diferencias estadísticamente significativas entre ellos pero sí con el grupo control en una media de un año de seguimiento. Sin embargo, la tasa de cambio era menor al calcularla según el análisis transversal (-0,5 micras al año en ambos grupos), con lo cual la comparación entre tasas sólo sería razonable en estudios con diseños similares.

García-Martín et al (89) observaron una pérdida 15 veces superior a lo que le correspondería a un sujeto sano. Sugieren que el daño axonal que ocurre en la EM no sólo se debe a mecanismos inflamatorios del nervio óptico (99).

Hemos analizado la correlación entre la diferencia basal y final del grosor medio de la CFNR y la diferencia basal y final de la puntuación en la escala EDSS y no hemos hallado correlación significativa en ninguno de los dos grupos de enfermos. Oreja-Guevara (90) y Pueyo et al (91) tampoco encontraron correlaciones

estadísticamente significativas en sus respectivos trabajos entre la discapacidad medida con la escala EDSS y el grosor de CFNR en pacientes con EM con y sin antecedentes de NO; aunque cabe mencionar que son estudios transversales.

Del mismo modo, no hemos obtenido correlación estadísticamente significativa entre la evolución del grosor medio de la CFNR (basal-final) y los cambios en la forma clínica de la enfermedad. Sin embargo, Sepulcre et al (94) observaron en su análisis a dos años que la atrofia de la CFNR se correlacionó con una mayor discapacidad en la escala EDSS ($r = -0,348$, $p = 0,001$) y con la duración de la enfermedad ($r = -0,301$, $p=0,003$). Son resultados distintos a los obtenidos en nuestro estudio, y podría deberse a que el adelgazamiento de la CFNR no sea constante a lo largo de la evolución de la enfermedad. Por ello, la extrapolación de los resultados del análisis de un periodo corto de tiempo debería ser cautelosa.

La función visual se encuentra alterada en el 80% de los pacientes con EM, sobre todo en los que han cursado con episodios de NO. Fisher (100), Pueyo (91) y Cheng (101), describen modificaciones en la AV y en el CV en este tipo de pacientes, aunque los estudios son transversales.

El “Multiple Sclerosis Functional Composite” es un protocolo clínico que mide la función neurológica en pacientes con EM (102, 103). Consta de test cualitativos de la función de la deambulación y audición, pero no incluye test de visión (104). El test de Snellen fue introducido en el National Multiple Sclerosis Society Task Force aunque sus resultados mostraron una baja sensibilidad, motivo por el cual no se incluyeron en el “Multiple Sclerosis Functional Composite” (105).

Trobe y Pro (106,107) observaron una recuperación de la AV en el 75% de los pacientes que han sufrido NO, sin embargo en el 55,7% de ellos persistía una alteración en el test de sensibilidad al contraste un año después del brote.

Los resultados de nuestro estudio reflejan una AV media en el grupo control al inicio del estudio de $0,98 \pm 0,25$, con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,000$) al relacionarla con la AV media basal de los pacientes con EM ($0,9166 \pm 0,1666$). Además, estas diferencias siguen existiendo al comparar el grupo control

con los ojos con episodio previo de NO (AV media= $0,7900 \pm 0,2744$; $p=0,003$), pero no al comparar la AV media del grupo control con la AV media de los ojos sin NO (AV media= $0,9473 \pm 0,1104$; $p=0,070$).

Balcer (108) y Baier (109) demostraron que tanto el test de Sloan (AV de bajo contraste) como el test de Pelli Robson (sensibilidad al contraste) permiten valorar la disfunción visual en pacientes con EM.

El test de Sloan es una prueba más sensible que la AV para detectar modificación de este parámetro en los pacientes con EM (108, 106). Se ha utilizado en diferentes estudios clínicos y se ha demostrado la existencia de correlación entre el grosor de la CFNR y la AV usando estas láminas retroiluminadas al 1,25%. (100, 110)

La principal diferencia entre el test de Sloan y el de Pelli-Robson es que en este último existen 16 grupos de 3 letras con igual contraste y tamaño constante, correspondiente a 20/680 del test de Snellen (111); por tanto permite medir la sensibilidad al contraste respecto a un determinado tamaño de letra.

En nuestro estudio no disponíamos de este test y valoramos la función visual mediante MAVC (mejor agudeza visual corregida) con el optotipo de Snellen y la sensibilidad al contraste con el test de Pelli-Robson, tanto monocular como binocularmente.

El test de Pelli-Robson se incorporó por primera vez en el ONTT (106, 112). Wender (113) analizó la capacidad de discriminación del contraste (test de Pelli-Robson) en 100 pacientes con EM y 29 sujetos sanos, todos ellos con AV de la unidad medida con la escala de Snellen. Este estudio demostró que la sensibilidad al contraste era significativamente menor en el grupo de pacientes con EM cuando se comparaba con el grupo control. Ningún sujeto del grupo control cursaba con valores inferiores a 1,40 lg, por lo que establecieron que valores en el test de Pelli-Robson inferiores a esta cifra se consideraban claramente patológicos. Nuestro análisis revela conclusiones similares, ya que encontramos diferencias significativas en el test de sensibilidad al contraste (Pelli-Robson) al inicio del estudio en el grupo de pacientes con EM con respecto al grupo control

($1,656 \pm 0,2319$ vs $1,939 \pm 0,04$, con $p=0,00$, respectivamente). De manera que los pacientes con EM presentan menor capacidad de discriminación del contraste que los sujetos libres de enfermedad, tanto aquellos ojos con episodio previo de NO como los que no la han padecido ($1,568 \pm 0,3721$ con $p=0,000$ y $1,694 \pm 0,165$ con $p=0,000$, respectivamente). Al comparar la sensibilidad al contraste inicial entre el grupo sin NO y el grupo con NO, no encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p=0,099$), por lo que obtenemos que el test de Pelli-Robson se altera de forma similar en los pacientes con EM, independientemente de que presenten o no historia previa de NO. Estos resultados coinciden con los obtenidos por Saxena et al (114), puesto que tampoco encontraron diferencias estadísticamente significativas en el test de Pelli-Robson monocular al comparar el grupo sin antecedente de NO y grupo con antecedente de NO. Sin embargo, en la literatura encontramos autores que difieren de nuestros resultados.

Fisher et al (100) analizaron 180 ojos de pacientes con EM y 72 de controles, en los que estudiaron el test de Snellen, Sloan, Pelli Robson y optotipos del Early Diabetic Retinopathy Study Group (ETDRS). Observaron que la función visual medida con el test de Sloan y de Pelli-Robson estaba más deteriorada en los pacientes con EM que en el grupo control. Además, los pacientes que habían padecido NO presentaban peor AV en los test de bajo contraste y sensibilidad al contraste que aquellos que no la habían sufrido. Sin embargo, la AV era de 20/20 tanto para el grupo de pacientes con EM como en el grupo control, a diferencia de nuestro estudio, donde sí encontramos diferencias estadísticamente significativas entre grupos con el optotipo de Snellen. Waldman (115) y Merle (116) describieron una disminución de la sensibilidad al contraste monocular con diferencias estadísticamente significativas al comparar los ojos que habían cursado con NO respecto a aquellos que no la habían padecido.

Las diferencias en los resultados podrían deberse a los distintos criterios de inclusión de los pacientes con EM, al tipo clínico estudiado, al intervalo de tiempo desde el ataque de NO, así como al test utilizado para el estudio de la sensibilidad al contraste. Waldman, por ejemplo, incluyó únicamente pacientes con EM en edad pediátrica (entre 7 y 15 años de edad); Merle sólo estudió pacientes con EMRR, y el intervalo de tiempo desde el ataque de NO fue de al menos 6 meses;

Fisher analizó pacientes con EM que presentaban distintos subtipos (EMRR, EMSP y EMPP), y el intervalo de tiempo desde el episodio de NO fue de al menos un mes.

Balcer (108) analizó el test de Sloan, test de Pelli-Robson, optotipos de ETDRS, test de color de L'Anthony y CV binocular en 130 pacientes con EM y 90 controles. En sus resultados demostraron que sólo los test de Sloan y Pelli-Robson permitían discriminar los pacientes con EM de los sanos. Además, observaron la presencia de una fuerte correlación entre el test de Sloan y el diagnóstico de EM en pacientes de entre 18 y 43 años de edad.

Resultados similares fueron publicados en el estudio realizado por Merle et al (117), al valorar el test de Pelli-Robson y el test de Sloan. Estos autores estudiaron la posible correlación existente entre el grosor medio de la CFNR medida con OCT Stratus y la función visual. Incluyeron 60 ojos de pacientes con EMRR (31 ojos con antecedente de NO y 29 sin NO) y concluyeron que existía correlación funcional y anatómica, resaltando la importancia de la OCT para valorar la afectación subclínica del nervio óptico. Fisher et al (100) describieron una correlación similar entre la disminución de la CFNR peripapilar y los test de sensibilidad al contraste en pacientes con EM.

Al realizar el test de Pelli-Robson binocularmente hemos obtenido una mejoría de la sensibilidad al contraste con respecto a la medición monocular en el grupo de pacientes con EM (media=1,865±0,1408). Existen diferencias estadísticamente significativas en el test de Pelli-Robson binocular entre los pacientes enfermos y el grupo control ($p=0,000$). Sin embargo, al estudiar nuestros resultados binoculares, según presenten o no antecedente de NO, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y los pacientes sin antecedente de NO (1,956±0,023 y 1,900 ±0,981, con $p=0,270$), pero sí entre los pacientes del grupo control y los pacientes con historia previa de NO (1,965±0,023 y 1,800±0,181, con $p=0,006$).

El hecho de que la sensibilidad al contraste mejore al realizar el test en condiciones binoculares, puede deberse al fenómeno de “sumación binocular” descrito por Newman (118) en un estudio con 15 pacientes con EM y NO

unilateral. La sumación binocular se define como la superior visión en condiciones binoculares en relación a la puntuación obtenida en el mejor ojo (119). Se calcula hallando la diferencia que existe entre la medida binocular y la del mejor ojo (120). Sin embargo, en pacientes con una gran diferencia de la sensibilidad al contraste entre ambos ojos, puede ocurrir el fenómeno opuesto, es decir, la “inhibición binocular”. Esto significa que la medición de la sensibilidad al contraste con ambos ojos a la vez es inferior que la encontrada para el mejor ojo en solitario (121). Aunque los fenómenos de sumación e inhibición binocular no son bien conocidos, parece que podría relacionarse con modificaciones neuronales en la vía posgeniculada (122).

Pineles et al (120) estudiaron el test de AV de bajo contraste (Sloan) en condiciones binoculares y monoculares en 1007 pacientes con EM y demostraron la existencia de sumación binocular. Las menores medidas de sumación binocular se dieron en pacientes de mayor edad, en pacientes con diferencias significativas en la AV interocular y en pacientes con antecedentes de NO. Nuestros resultados también defienden la existencia del fenómeno de sumación binocular. Ninguno de nuestros pacientes presentó inhibición binocular. Hallamos este fenómeno de sumación en pacientes con y sin NO, y coincidimos con el artículo de Pineles, pues obtenemos puntuaciones más bajas en el test de Pelli-Robson binocular en aquellos ojos que habían sufrido algún episodio de NO. Por tanto, podemos afirmar que en los pacientes con EM se produce un fenómeno de sumación binocular, por lo que la EM no parece alterar esta capacidad, sin embargo ésta se ve reducida en aquellos enfermos que padecieron NO.

Nuestros resultados demuestran que la EM produce modificaciones de la función visual incluso en los ojos que no han sufrido previamente NO.

Para el análisis de la evolución de la función visual, se han incluido sólo aquellos pacientes que durante el estudio no han presentado ningún episodio de NO. Debemos destacar además, que la progresión media de la escala EDSS final con respecto a la basal ha sido mínima (entorno a 0,5 puntos). Con lo cual hemos valorado la evolución visual en el tiempo sin la posible interferencia de fenómenos inflamatorios que pudiesen influir en los resultados.

Son escasos los estudios longitudinales que se han realizado en este sentido. García-Martín et al (89), han descrito la existencia de una tendencia al aumento de la disfunción visual (medida en AV con optotipo de Snellen, CV SITA Standard 30-2 y test de Ishihara) en los pacientes con EM a lo largo de dos años de seguimiento, pero no hallaron diferencias estadísticamente significativas. En la publicación de Herrero et al (97) sí mostraron una pérdida de AV con significación estadística a los 3 años de seguimiento. Es evidente, por tanto, que existen resultados dispares sobre estos parámetros. Los resultados de García- Martín son concordantes con los nuestros, pues no hemos observado diferencias estadísticamente significativas al comparar la AV basal con la final en nuestros pacientes, tanto si cursaron con NO (basal= $0,7900 \pm 0,2744$; final= $0,8675 \pm 0,2178$ con $p=0,193$) o sin ella previamente (basal= $0,9473 \pm 0,1104$; final= $0,9563 \pm 0,857$ con $p=0,347$). Tampoco encontramos diferencias significativas al evaluar los cambios en la DM del CV en ojos con y sin NO, aunque la estrategia empleada en nuestro caso ha sido SITA Standard 24-2. El análisis de estos resultados sugiere que la AV y la campimetría no parecen ser muy sensibles en la monitorización de la evolución de los pacientes con EM.

En nuestro trabajo además hemos estudiado la evolución del test de Pelli-Robson. En el grupo de pacientes sin episodios previos de NO, la puntuación en el test de sensibilidad al contraste monocular y binocular permanece prácticamente estable, sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,214$ y $0,510$ respectivamente). Sin embargo, en el grupo con antecedente de NO existe una disminución con significación estadística ($p=0,016$) en este test al realizarlo monocularmente (diferencia de medias= $0,143$), pero no ocurre lo mismo en la medición binocular (diferencia de medias= $0,002$ con $p=0,887$). Por tanto, los pacientes con antecedente de NO podrían sufrir un deterioro progresivo en la discriminación del contraste aunque no aconteciese un nuevo episodio de NO en la evolución de la enfermedad. Al no suceder lo mismo en los ojos sin NO no podemos atribuir este hecho a la enfermedad en sí, sino a la perversión morfo-funcional de la misma en la vía visual anterior.

El artículo publicado recientemente por Narayanan et al (123) realiza un análisis longitudinal del test de Pelli-Robson monocular en pacientes con EM. Reclutaron 57 pacientes con EM que cursaron con el tipo EMRR y estudiaron la evolución de

este test a lo largo de $1,5 \pm 0,9$ años. Al comparar los valores obtenidos entre la visita inicial y final en el grupo sin antecedentes de NO y con NO de más de 6 meses de evolución, los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, en los ojos de los pacientes con NO de menos de 6 meses de evolución, observaron una mejoría estadísticamente significativa en la visita final respecto a la inicial. Nuestros resultados son similares en lo que se refiere al análisis de la sensibilidad al contraste en los ojos sin NO previa. Por el contrario, en los ojos con antecedentes de NO de más de 6 meses de evolución, hemos obtenido un empeoramiento en los valores del test de Pelli-Robson entre el inicio y el final del estudio, con una significación de $p=0,016$. Los diferentes resultados entre Narayanan y nuestro estudio podrían deberse en primer lugar al tipo clínico de EM ya que, aunque en nuestro estudio la forma EMRR es la más frecuente, también se incluyeron pacientes con EMSP; en segundo lugar al tiempo de seguimiento, que en nuestro caso es 3 veces mayor que en el estudio de Narayanan; y en tercer lugar al nivel de gravedad medido en la escala EDSS, ya que los valores del test de Pelli-Robson disminuyen a medida que aumenta la puntuación en la escala de gravedad (124).

García-Martín et al (89) concluyeron que las pruebas estructurales podrían ser más sensibles que la evaluación de la función visual a la hora de detectar alteraciones en la vía visual de los pacientes con EM. Hay que destacar que en este estudio no se realizó ningún test de sensibilidad al contraste. Nosotros sin embargo, y en base a nuestros resultados, llegamos a la conclusión de que el test de sensibilidad al contraste en los ojos que han sufrido previamente una NO sí que podría servir para evaluar una posible progresión del deterioro de la función visual, no así la AV.

En relación a la posible asociación entre la evolución de los parámetros estructurales y funcionales, hemos analizado la existencia o no de correlación entre la diferencia de medias (basal y final) del grosor medio de la CFNR peripapilar y la diferencia de medias (inicial y final) de los siguientes parámetros: AV, Pelli-Robson, DE Y DM del CV, escala EDSS y forma clínica de la enfermedad.

En el grupo de ojos sin antecedente de NO, no se ha evidenciado asociación significativa entre la evolución de la CFNR y ninguno de los parámetros estudiados.

Con lo cual asumimos que existe una disminución del grosor medio de la CFNR en estos 6 años de seguimiento, pero que este adelgazamiento no se relaciona con los cambios en la función visual (AV, Pelli-Robson y campimetría) ni con parámetros de discapacidad ni el tipo de EM. Sin embargo, al analizar el grupo de ojos con antecedente de NO hemos obtenido una correlación lineal moderada y directamente proporcional ($Rho=0,787$) con significación estadística ($p=0,00$) entre la progresión de la CFNR peripapilar y la evolución de la AV, de manera que un mayor adelgazamiento de esta capa se asocia a un mayor deterioro de la AV en los ojos que han sufrido una NO previamente.

En este mismo grupo existe una correlación significativa lineal, directamente proporcional, aunque débil ($Rho=0,466$; $p=0,039$) entre el parámetro estructural y la evolución del test de Pelli-Robson monocular; con lo cual, a mayor deterioro de la CFNR existe mayor pérdida en el test de sensibilidad al contraste.

No se hallaron asociaciones con significación estadística al evaluar la progresión de la CFNR con la evolución de la DE, DM, escala de gravedad EDSS ni forma clínica de la enfermedad.

García-Martín et al (89), en un estudio a dos años, no encontraron asociación significativa entre las diferencias observadas en las variables estructurales y las diferencias en la AV pero sí entre las diferencias en la DM del CV con una correlación significativa donde $p<0,5$. No incluyeron en su estudio el test de sensibilidad al contraste, por lo que no se puede comparar con nuestros resultados.

En contraposición a nuestros resultados, Herrero et al (97) al analizar la correlación entre las variables estructurales (medidas por OCT) y las variables funcionales (AV con optotipo de Snellen, test de colores, potenciales evocados (PEV), CV 30-2 y escala EDSS), no hallaron correlación significativa entre ellas a los 3 años de seguimiento, salvo una moderada correlación positiva entre la DM del CV y los espesores de la CFNR medios ($r=0,407$, $P=0,034$) y temporal ($r=0,521$, $P=0,029$). Cabe destacar que extrapolar los resultados de estos estudios y compararlos con el nuestro podría no ser correcto, ya que los dos estudios anteriores no clasificaron la muestra en relación a la presencia o no de NO.

Sin embargo, en el análisis longitudinal de Talman et al (95), con 18 meses de seguimiento medio, sí se dividió en pacientes con y sin historia previa de NO y observaron la existencia de un adelgazamiento progresivo de la CFNR en los pacientes con EM, incluso en aquellos sin antecedente de NO. Esta disminución del espesor de la CFNR se asoció clínicamente con una pérdida significativa de visión en ambos grupos de estudio, medida con test ETDRS y Sloan, lo que podría explicar las diferencias con respecto a nuestros resultados en el grupo de ojos sin NO.

Narayanan et al (63) no encontraron asociación entre la DM del CV y la duración de la enfermedad y tampoco diferencias estadísticamente significativas al estudiar la evolución de las DM en su estudio a 3,8 años (un año de media), pues obtuvieron una DM similar en la visita basal y las visitas de seguimiento. Estos resultados coinciden con los de nuestro estudio, pues no encontramos diferencias significativas al estudiar la DM y DE del CV basal y final en nuestros pacientes con EM con y sin NO. Estos resultados podrían deberse a la gran variabilidad de sujetos del estudio o a la escasa repetibilidad de esta técnica en ojos con NO, ya documentada previamente (125).

Existe controversia entre las distintas publicaciones y los escasos estudios longitudinales que se han realizado presentan diseños muy distintos. En nuestra opinión, podemos concluir que existen asociaciones entre el deterioro visual (AV y test de sensibilidad al contraste) y el adelgazamiento progresivo de la CFNR en pacientes con EM a lo largo del tiempo, pese a no haber padecido brote de NO durante ese periodo de tiempo.

Galetta et al (126) estudiaron la evolución de la pérdida axonal en pacientes con EM benigna, definida como una puntuación en la escala EDSS inferior o igual a 3 y una duración de la enfermedad mayor o igual a 15 años. Los pacientes con EM benigna tenían similar o incluso mayor grado de alteración en la vía visual, con mayor empeoramiento en el adelgazamiento de la CFNR, test de AV de bajo contraste (Sloan) y escala de calidad de vida NEI-VFQ-25 que los pacientes con EM típica. Con lo cual, en pacientes con un deterioro neurológico general leve en la escala EDSS existe una importante disfunción visual que no queda bien registrada

en esta escala pero que implica un grado de discapacidad en estos pacientes con EM benigna, por lo que el término “benigna” podría ser clínicamente inadecuado. Es indiscutible la importancia de la visión en la calidad de vida de cualquier persona. La escala EDSS incorpora un test de AV de alto contraste, sin embargo en este estudio se observaron mayores alteraciones en el tiempo en el test de bajo contraste. Afirman que el test de AV de alto contraste es una medida insensible a los cambios clínicos a través del tiempo y que la escala EDSS no refleja adecuadamente la disfunción visual de los pacientes. Por el contrario, la importancia de la alteración visual en la calidad de vida de los pacientes sí que quedó demostrada en el NEI-VFQ-25.

Diferentes estudios realizados con OCT de dominio tiempo (OCT Stratus) han demostrado un nivel aceptable de especificidad y sensibilidad en el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas. (127,128)

Existen escasas publicaciones que analicen la especificidad y sensibilidad de los tomógrafos de dominio espectral. García-Martín et al (129) demuestran que tanto OCT HD Cirrus como OCT Spectralis (Heidelberg, Engineering Inc, Heidelberg Alemania) muestran, en el diagnóstico de EM, una alta sensibilidad (90% para Cirrus y 93% para Spectralis) y una especificidad aceptable (85% para Cirrus y 87% para Spectralis).

Las principales diferencias entre OCT Cirrus y OCT Spectralis son que la OCT Spectralis utiliza una óptica confocal de escaneo (Confocal Scanning Laser Ophthalmoscope) que analiza sólo la información en el punto de enfoque, y por tanto mayor detalle en la calidad de la imagen, mientras que la tecnología *Eye Tracking* controla la imagen en el momento de su adquisición, eliminando artefactos por el movimiento ocular. Además, cabe destacar que algunos disponen de protocolos especiales para neurooftalmología como es la aplicación *Nsite axonal analytics*, que inicia y concluye el barrido en el cuadrante nasal de la papila; lo que permite una mejor reproducibilidad y fiabilidad en las mediciones del sector temporal, que es el cuadrante que más precozmente se afecta en las enfermedades

neurodegenerativas (129).

En nuestro trabajo, la OCT de dominio espectral utilizada ha sido HD Cirrus OCT. Las principales ventajas de la OCT Cirrus frente a Stratus son: (129)

- Aportan imágenes con menos artefactos y más reproducibles porque eliminan ruidos y miden simultáneamente los ecos.
- Se pueden realizar reconstrucciones en tres dimensiones de retina y nervio óptico.
- Permite detectar modificaciones en el seguimiento de un paciente puesto que poseen una función de seguimiento, de manera que el aparato toma una referencia anatómica y el resto de mediciones se realizaran en la misma localización.

El estudio publicado por Sánchez-Dalmau et al (130) fue diseñado para comparar el grosor de la CFNR medio, por cuadrantes y por husos horarios en pacientes con patología neurooftalmológica de la vía visual aferente mediante tres sistemas: tomógrafo “*time-domain*” (Stratus) y “*Fourier-domain*” (Cirrus y 3D Topcon-1000). Observaron la ausencia de equivalencia de los grosores medios de la CFNR obtenidos mediante Stratus, Cirrus y 3D TCO-1000, sin embargo hallaron una alta concordancia entre Stratus y Cirrus pero baja entre 3D TCO-1000 y Stratus o Cirrus. Además, es menester destacar que la prueba estadística de correlación lineal, empleada en la mayoría de los estudios, no es sinónimo de buena concordancia. Proponen utilizar el coeficiente de concordancia de Lin, que calcula el grado en que determinaciones diferentes son similares en posición relativa y absoluta y, además tiene en cuenta tanto la corrección por azar como la inconsistencia entre instrumentos (130).

Se han publicado numerosos artículos donde se estudia la superioridad de un tipo de tomógrafo sobre otro, la equivalencia de sus mediciones, la capacidad diagnóstica, etc... Luciana et al (131) concluyeron que no podían compararse los resultados obtenidos por aparatos diferentes a largo plazo. El tomógrafo de dominio espectral cuantificaba valores inferiores a los estimados con el de dominio tiempo, sin embargo no existían diferencias estadísticamente significativas al analizarlos cada uno con su programa. Johnson et al (132) comparan el espesor de

la CFNR en pacientes con glaucoma leve, moderado y severo y obtienen buena correlación de la CFNR medida con los distintos OCTs, aunque consideran que los valores no son intercambiables. Describen grosores mayores para Stratus que para Cirrus en la fase de atrofia, pero cuando la CFNR es ya muy fina, por atrofia severa en glaucomas terminales, los resultados se muestran a la inversa. Otros artículos publicados establecen una buena reproducibilidad de Stratus y Cirrus en pacientes sanos, con glaucoma y con EM, pero destacan sin embargo que la OCT Stratus reproduce grosores inferiores al medir la CFNR peripapilar en las zonas más finas y más altos en las más gruesas. Además se demuestra una mayor especificidad y sensibilidad al cuantificar el espesor de la CFNR en la OCT Cirrus (133, 134, 135).

En el análisis del grosor macular y la CFNR también existen diferencias significativas al estudiar pacientes con NO y/o EM. Se obtiene una buena correlación entre OCT Stratus y Cirrus en pacientes con EM, sin embargo presentan diferencias en las mediciones absolutas de la CFNR, con lo cual los resultados de ambos tomógrafos no son intercambiables (136). Watson et al (137) analizaron 50 ojos de pacientes con diferentes tomógrafos de dominio tiempo y espacio tiempo y obtuvieron diferencias estadísticamente significativas que atribuyen a las diferencias en la adquisición de datos y en el algoritmo de segmentación del software. Hallazgos similares han sido publicados por Warner et al (138). Estos autores analizaron, mediante el coeficiente de correlación de Pearson y de Bland y Altman, la correlación entre el grosor de la CFNR y el volumen macular total en los OCT Stratus, Cirrus y Spectralis en pacientes con EM y controles sanos. Sus resultados mostraban una alta correlación entre los distintos tomógrafos. La CFNR era 7,4 micras más gruesa en la OCT Stratus que en Cirrus, lo que significaba una pobre concordancia entre ambas máquinas a nivel individual, al presentar unos límites amplios (-4,1 a 18,9 micras). Al comparar Spectralis con Cirrus el espesor medio era 1,94 micras (-5,74 a 9,62) mayor en Spectralis, lo que determinaba una buena relación entre ambos. Los tres dispositivos presentaban una pobre coincidencia a nivel individual, aunque existía poca diferencia entre Cirrus y Spectralis.

El algoritmo de segmentación de los distintos tomógrafos es distinto, y ésto

podría explicar las diferencias en las mediciones del espesor de la CFNR. La OCT Stratus mide el grosor de CFNR incluyendo los vasos del cuadrante superior e inferior, lo cual puede dar una medición más artefactada (139). Al medir el grosor retiniano macular también existen diferencias entre los distintos tomógrafos: Stratus realiza la medición desde la membrana limitante interna hasta la unión de los segmentos internos y externos de los fotorreceptores, Cirrus desde la membrana limitante interna hasta el epitelio pigmentario y Spectralis desde la membrana limitante interna a la membrana de Bruch (138). Son varios los artículos que comparan las mediciones de la OCT Stratus y Cirrus. Kakinoki et al (140) compararon el grosor macular en sujetos sanos y demostraron que la OCT Cirrus poseía una mayor fiabilidad, aunque el grosor se incrementaba unas 60 micras respecto al Stratus. Krebs et al (141) estudiaron pacientes con degeneración macular asociada a la edad tipo exudativa y encontraron que con la OCT Cirrus las mediciones eran más objetivas al medir el grosor y el volumen macular. Kiernan et al (142) analizaron el grosor macular en pacientes sospechosos de tener un engrosamiento macular. La OCT Cirrus estimaba mediciones de aproximadamente 43 micras mayor que en Stratus. Lo atribuyen a que la OCT Cirrus realiza la medición en la banda externa del epitelio pigmentario de la retina y la OCT Stratus en la unión de los segmentos internos y externos de los fotorreceptores.

Warner et al (138) cuantificaron en 7,4 micras la diferencia de grosor de la CFNR entre Stratus y Cirrus, siendo mayor en la OCT Stratus. En nuestro estudio, los pacientes fueron valorados el mismo día (con minutos de diferencia) en la OCT Stratus y OCT Cirrus. Hemos observado, en consonancia con lo publicado previamente, diferencias estadísticamente significativas entre ambos tomógrafos, con resultados inferiores al medir la CFNR peripapilar con la OCT Cirrus, tanto en el grupo control como en los pacientes con EM. El grupo control hemos obtenido una diferencia entre las medias del grosor de CFNR de $11,49 \pm 4,864$ micras. En el grupo de pacientes con EM sin antecedentes de NO, la media del grosor medio de la CFNR es de $94,33 \pm 13,63$ micras en la OCT Stratus y $82,89 \pm 10,99$ micras en la OCT Cirrus, con una diferencia de medias de $11,44 \pm 5,823$ micras. Los pacientes con antecedente de NO presentan grosores inferiores tanto en OCT Stratus como

en Cirrus, siendo la media $79,92 \pm 13,52$ micras y $72,20 \pm 10,30$ micras respectivamente. La diferencia de medias en este caso ha sido de $7,02 \pm 5,28$ micras. Hemos obtenido una diferencia de media mayor de lo publicado en la literatura en el grupo de pacientes sin antecedentes de NO (11,44 micras) y menor en el grupo con este antecedente (7,02 micras). Esto puede ser debido a que los estudios anteriores incluyen pacientes con EM sin determinar si han sufrido o no episodios previos de NO. Sabemos que los pacientes con antecedentes de NO presentan un adelgazamiento de la CFNR mayor que aquellos que no la han padecido, sobre todo si el espesor se determina dentro de los seis primeros meses desde que aconteciese la neuritis. Es por ello por lo que en nuestro estudio, además de excluir a los pacientes con NO diagnosticada en los seis meses previos al estudio, hemos decidido realizar el análisis dividiendo a los sujetos con EM en dos grupos según hubiesen padecido o no algún brote de NO. Cabe destacar que la diferencia entre ambos tomógrafos encontradas en los ojos sin historia previa de NO (11,44 micras) es prácticamente la misma que la reflejada para el grupo libre de enfermedad (11,49 micras), sin embargo en los ojos con antecedente de NO la diferencia entre OCT Stratus y Cirrus es mucho menor (7,02 micras). Clásicamente la medición inferior que se obtiene con la OCT Cirrus ha sido explicada, por los distintos algoritmos de segmentación que emplea cada tomógrafo. Sin embargo, nuestro trabajo pone en duda esta hipótesis al hallar una menor diferencia en aquellos ojos que han tenido previamente NO. Se ha demostrado que la NO se correlaciona con un deterioro en la CFNR, por tanto en pacientes con patologías de la vía visual que cursen con alteración de esta capa podría acontecer algún tipo de alteración anatómica que hiciese que los algoritmos de segmentación no delimiten con tanta precisión las distintas estructuras, dando lugar a mediciones más similares.

Una forma muy interesante de comparar los distintos tomógrafos es la empleada por Rebolleda et al (143). Evaluaron la concordancia en la medición de la CFNR peripapilar de 70 pacientes con EMRR entre OCT Stratus (*Fast RNFL*), Cirrus (*Optic Disc Cube*) y Spectralis (*N-site axonal*) comparándolos a través de la escala de colores y encontraron un sustancial desacuerdo del código de colores entre los distintos aparatos en los pacientes con EMRR con antecedente de NO. En el subgrupo de pacientes sin NO, la OCT Spectralis mostraba un mayor

adelgazamiento que la OCT Cirrus, con lo cual este programa modificado para el análisis axonal de la CFNR podría detectar el daño axonal en estos pacientes antes que en el análisis convencional de la CFNR.

Hemos estudiado además la correlación entre ambos tomógrafos y nuestros resultados apoyan lo descrito anteriormente en la literatura, ya que encontramos una alta correlación entre OCT Stratus y Cirrus. Bock et al (136) obtienen una excelente correlación entre las medidas de la OCT Stratus y Cirrus en pacientes con EM (r de Pearson = 0,926) con una media de diferencia de 8,1 micras \pm 6,2 (rango - 12 a 23 micras). Nosotros hemos analizado los datos del grosor medio de la CFNR siguiendo el mismo diseño del estudio, es decir, estudiamos por separado la correlación en el grupo control, grupo de ojos sin NO y grupo de ojos con NO. En el caso del grupo control existe una fuerte correlación y significativa entre las mediciones realizadas por OCT Stratus y OCT Cirrus ($Rho=0,842$; $p=0,000$). En el grupo de ojos sin NO y con NO, la correlación es significativa y muy fuerte ($Rho=0,91$; $p=0,00$ y $Rho=0,902$; $p=0,00$, respectivamente). Con lo cual, inferimos que ambos tomógrafos son excelentes para el estudio de pacientes con EM, sin embargo los resultados del grosor de los dos tomógrafos no deberían ser intercambiados.

El nuevo software incorporado a la OCT Cirrus permite valorar, además de la CFNR peripapilar, el complejo formado por la CCGR y CPI.

La ventaja de estudiar el grosor de la CCGR frente a la CFNR peripapilar es que en la CCGR existe menor variabilidad en la medición del grosor. Las medidas que obtenemos de la CFNR peripapilar pueden estar influenciadas por el tamaño y forma de la papila, por los vasos sanguíneos o por la posible existencia de atrofia peripapilar (80). Sin embargo la medición de las células ganglionares es más estable, ya que en el área macular su densidad es mayor y no se ve tan influida por las estructuras que circundan a la papila. Además, la CCGR no es susceptible al edema en la fase aguda de una NO (144).

El adelgazamiento de la CCGR-CPI se observa ya entre el primer y tercer mes tras un episodio de NO, mientras que en la CFNR ocurre en torno al sexto mes; es decir,

podemos objetivar la disminución en el grosor de la CCGR-CPI mientras existe edema de papila, y antes de que se pueda apreciar el adelgazamiento de la CFNR. Es por ello por lo que la medición del grosor de la CCGR-CPI podría ser de utilidad en la temprana monitorización de la pérdida axonal después de sufrir una NO (145).

Las células ganglionares de la retina sufren cambios fisiológicos debidos al envejecimiento, de manera que disminuyen con la edad a un ritmo de un 0,6% al año. La edad también produce una disminución global de la sensibilidad en el CV y un adelgazamiento de la CFNR del 0,2% por año (146).

La medición del grosor mediante OCT de la CFNR incluye no sólo los axones de las células ganglionares, que constituyen aproximadamente el 82% de su espesor (147), sino también el tejido de soporte formado por tejido conectivo, células gliales y vasos sanguíneos. La disminución media de la CFNR global es de 0,21 μm al año (146). Con el envejecimiento, los axones van disminuyendo por la pérdida de células ganglionares, y la proporción de tejido no neuronal aumenta, de manera que esta proporción entre ambos componentes no es constante toda la vida. Esto podría justificar que la disminución del grosor de la CFNR y la pérdida de células ganglionares no sean directamente proporcionales. Si la disminución fisiológica de células ganglionares se suple con tejido glial en la CFNR, la pérdida de estas células debida a alguna patología debería provocar un aumento del tejido de soporte. Es por esto que pacientes ciegos por glaucoma pueden conservar hasta un 50% de CFNR en comparación con un ojo sano (146).

Narayanan et al (63) obtienen una tasa de pérdida de la CCGR-CPI en un estudio transversal de -0,4 micras al año en pacientes con EM con y sin NO, que es aproximadamente 2,8 veces más la tasa de envejecimiento de un sujeto normal (-0,14 micras al año según Mwanza (138)). Son resultados similares a los de Ratchford et al (149), que publican una tasa de pérdida de CCGR-CPI de -0,37 micras al año en pacientes con EM y -0,20 micras al año para el grupo control.

Para diferenciar la pérdida fisiológica de la patológica, la OCT dispone de bases de datos que comparan los resultados del paciente con los de sujetos sanos de la misma edad.

Recientemente, la cuantificación del espesor de la CCGR está adquiriendo importancia en el estudio de las enfermedades neurodegenerativas, entre ellas la EM. La medición del grosor de las capas intrarretinianas requiere de la segmentación tomográfica de las mismas. La OCT Cirrus y Spectralis son las más usadas en los estudios sobre EM en los que se emplea la segmentación de la retina. En el caso de la OCT Cirrus el algoritmo de segmentación integrado en el software de la versión 6.0 ha demostrado su reproducibilidad (150). Oberwahrenbrock et al (151) analizan la fiabilidad de los nuevos dispositivos tomográficos de dominio espectral en el estudio de las distintas capas de la retina en la EM y demuestran que la OCT Cirrus presenta una muy alta fiabilidad intraobservador.

En los sujetos con EM se ha demostrado que existe un adelgazamiento significativo de la CCGR-CPI con respecto a sujetos sanos. Este adelgazamiento se aprecia en todos los subtipos de la enfermedad, siendo más pronunciado en los pacientes que presentan la forma clínica EMSP que en la forma EMRR (152, 93). Al analizar nuestros datos hemos obtenido que existe diferencia significativa en el grosor de la CCGR-CPI entre los pacientes con EM y el grupo control (grosor medio=72,38 micras \pm 1,114 vs 83,43 micras \pm 0,838 micras, respectivamente). El mayor adelgazamiento del espesor de la CCGR-CPI en los pacientes con EM con respecto al grupo control se ha evidenciado en todos y cada uno de los parámetros de la CCGR-CPI, es decir, en el grosor medio, el mínimo y en cada uno de los seis sectores (superior, temporal-superior, temporal-inferior, inferior, nasal-inferior y nasal-superior). Son resultados similares a los obtenidos por González-López et al (153) al estudiar 70 pacientes con EMRR, donde encuentran un grosor significativamente menor en todos los parámetros de medición de la CCGR-CPI con respecto al grupo control, tanto en pacientes con y sin antecedente de NO (siendo significativamente inferiores en aquellos que había sufrido algún episodio de NO). En nuestro estudio, hemos obtenido diferencias con significación estadística tanto en los ojos sin NO como en los que habían cursado con NO previamente, al compararlos con el grupo control ($p=0,000$ en ambos casos). Sin embargo, autores como Walter (154) no encuentran diferencias en el espesor de esta capa en pacientes sin episodios previos de NO y el grupo control pero sí con la CFNR peripapilar. Este hallazgo se podría deber a episodios subclínicos de NO o a una mayor susceptibilidad de los axones en preservar la retina (154). También se ha

descrito la posibilidad de que exista una neuronopatía retiniana primaria con alteración de la retina externa y preservación de la CCGR-CPI (155).

Al igual que ocurre con la CFNR, el deterioro de la CCGR-CPI es más marcado en pacientes que han sufrido episodio de NO. Hemos hallado diferencias estadísticamente significativas en el grosor medio de esta capa entre el grupo de ojos sin NO y el grupo de ojos con NO ($75,54 \pm 9,09$ vs $62,38 \pm 11,28$ con $p=0,000$). Resultados similares han sido publicados por Saidha et al (93). Estos autores describen un grosor significativamente menor de la CCGR-CPI en pacientes tanto con o sin antecedente de NO, siendo inferior en los primeros (66,8 micras vs 73 micras, respectivamente). Walter et al (154), establecen que existe un menor grosor con significación estadística en los ojos de pacientes con EM con antecedente de NO en comparación con los ojos que no presentaron este episodio, tanto en la CFNR peripapilar ($78,4 \pm 13,6$ vs $87,6 \pm 11,1$ micras, respectivamente) como en la CCGR-CPI ($79,7 \pm 9,2$ vs $86,8 \pm 6,6$ micras, respectivamente). Ratchford et al (149) cuantifican una media de 8,4 micras menor en el grosor del CCGR-CPI en los ojos con historia previa de NO con respecto a los que no la habían sufrido. En nuestro caso, la diferencia entre estos grupos es de 13,16 micras.

Estas diferencias se reproducen del mismo modo cuando comparamos cada uno de los seis sectores en ojos sin y con NO con el grupo control, y al comparar los ojos con y sin NO entre sí, como muestra la tabla 18. El sector que ha presentado medidas medias más bajas es el súpero-nasal para el grupo control, el inferior para el grupo de ojos sin NO y el infero-nasal para el grupo de ojos con NO; con lo cual quizá los sectores inferiores podrían ser los que principalmente se afecten en esta enfermedad.

Por tanto, nuestro estudio refleja que en pacientes con EM existe un adelgazamiento de la CCGR-CPI con respecto a sujetos libres de enfermedad y que éste adelgazamiento es más marcado en el caso de haber sufrido un episodio previo de NO.

El hecho de que hallamos detectado mayor adelgazamiento del espesor de la CFNR peripapilar y CCGR-CPI en pacientes que han tenido NO en comparación con los que no, apoya la teoría de la degeneración retrógrada axonal de la CFNR y de los cuerpos de células ganglionares asociados tras un episodio de NO.

Nuestros resultados muestran la existencia de una correlación moderada entre el grosor medio de la CCGR-CPI y el grosor medio de la CFNR peripapilar en pacientes con NO ($r=0,704$; $p=0,001$) y sin NO ($r=0,696$; $p=0,00$). Saidha et al (93) también describen una fuerte correlación, aunque la CCGR-CPI parece tener relaciones estructura-función superiores al grosor de la CFNR, los test de bajo y alto contraste y la escala EDSS. Walter et al (154) estudian la relación entre ambas capas, aunque con test estadísticos distintos y afirman que por cada 10 micras de reducción en el grosor de la CFNR peripapilar existe una correspondencia de pérdida del grosor de la CCGR-CPI de 4,2 micras. Estos resultados confirman la asociación entre la neuropatía óptica y la alteración de las células ganglionares retinianas, tal y como se ha sugerido en estudios postmortem en animales (156).

Rebolleda et al establecen que la CCGR-CPI detecta el daño clínico y subclínico en aproximadamente el 50% de los pacientes con EM, y cerca del 70% si tenemos en cuenta sólo aquellos pacientes que han tenido antecedente de NO. Por tanto, consideran que la capacidad diagnóstica de la CCGR-CPI es superior a la de la CFNR peripapilar (157).

En cuanto a la relación entre el tiempo de evolución de la enfermedad y el grosor medio de la CCGR-CPI, y debido a que existe gran variabilidad de tiempo de evolución de la EM en nuestra muestra, los pacientes se dividieron en cuatro subgrupos. Al comparar cada uno de los subgrupos del tiempo de evolución, con el resto de ellos no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ni en el grupo de ojos de pacientes que nunca han cursado con NO, ni en el grupo de ojos de pacientes con NO. Estos datos indican que el grosor medio de la CCGR-CPI no depende del tiempo de evolución de la enfermedad en los pacientes con EM (tanto en los ojos del grupo sin NO como en los ojos del grupo con NO). Además se ha realizado un análisis multivariante para valorar si la acción conjunta del tiempo de evolución y la presencia de NO influye en el grosor medio de la CCGR-CPI, obteniendo que las diferencias significativas que existen en el grosor de la CCGR-CPI en los ojos con y sin NO no se ven influidas por el tiempo de evolución. Con lo cual podemos sospechar que la presencia o ausencia de NO influye en el grosor de la CCGR-CPI independientemente del tiempo de evolución de la enfermedad.

Ratchford et al (149) y Nayaranan et al (63) describen una correlación inversa

entre el grosor de la CCGR y la duración de la enfermedad, aunque en el estudio de Narayanan esta correlación no presentaba diferencias estadísticamente significativas. Estos resultados son distintos a los obtenidos en nuestro trabajo, por tanto, estudios con diseños similares y muestras más homogéneas de pacientes serían necesarios para llegar a conclusiones más significativas.

Además, Narayanan et al (63) documentan que la proporción de ojos con la CCGR-CPI fuera de la normalidad es mayor conforme aumenta la duración de la enfermedad. De este modo, a los 30 años de enfermedad el 50% de los ojos sin antecedente de NO y el 100% de los ojos con NO presentarían un adelgazamiento significativo de la CCGR-CPI con respecto a los sujetos sanos con esa misma edad. Nuestro trabajo se ha diseñado de forma transversal en el estudio de la CCGR-CPI, por lo que no podemos aportar resultados longitudinales de la evolución de esta capa.

Hemos analizado el porcentaje de mediciones fuera de la normalidad en la escala de colores (definido como colores rojo y amarillo) en el grosor medio de la CFNR, el cuadrante temporal de la CFNR, espesor medio de la CCGR-CPI y espesor mínimo en la CCGR-CPI. El mayor porcentaje de ojos fuera de la normalidad se dio en el grosor mínimo de la CCGR-CPI (56%), seguido del grosor medio de esta misma capa (46%), del cuadrante temporal de la CFNR (44%) y del grosor medio de la CFNR (43%). Por tanto, creemos que el grosor medio de la CCG-CPI podría ser más sensible que el cuadrante temporal de la CFNR en la detección de ojos con alteraciones tomográficas. Realizamos el mismo análisis en el grupo de ojos con NO y encontramos que el 70,8% de los ojos presentan alteración colorimétrica fuera de la normalidad en el grosor medio de la CFNR y el 75% en el grosor medio de la CCGR-CPI y en el cuadrante temporal de la CFNR. Sin embargo, el grosor mínimo de la CCGR-CPI se ha detectado alterado en el 83,3% de los ojos con NO. Con lo cual, el grosor medio de la CCGR-CPI detectó mayor número de ojos con NO fuera de la normalidad que el grosor medio de la CFNR, igualándose el porcentaje si comparamos el grosor medio de la CCGR-CPI con el cuadrante temporal de la CFNR. Sin embargo, el grosor mínimo de la CCGR-CPI es superior al cuadrante temporal de la CFNR en la detección de alteraciones colorimétricas en los ojos con NO. Destacamos, en base a nuestros resultados, la importancia y el valor

diagnóstico de la CCGR-CPI en el estudio de la EM.

González-López et al (138) obtienen también el mayor porcentaje fuera de la normalidad en el mínimo de la CCGR-CPI (47,8%) y en el promedio de la CCGR-CPI (46,4%), y el sector más alterado fue el súperonasal (47,1%), seguido del súperotemporal (45,7%). La media del grosor de la CCGR-CPI aparece alterada con más frecuencia que la media del grosor de CFNR (46% y 33%, respectivamente), existiendo una fuerte correlación positiva entre ambas mediciones. Al analizarlo según el antecedente de NO, los pacientes con episodio previo de NO cursaban con un grado superior de alteraciones en la escala de colores. Cabe destacar que tanto la media como el mínimo espesor de la CCGR-CPI fueron más sensibles y más específicos que el cuadrante temporal de la CFNR peripapilar. Narayanan et al (63), describen un mayor porcentaje fuera de la normalidad en la CCGR-CPI que en la CFNR (27% vs 16% en ojos con NO y 82% vs 72% en ojos sin NO).

Hemos obtenido en nuestros resultados que existe una correlación significativa entre la medición colorimétrica del grosor medio de la CCGR-CPI y el grosor medio de la CFNR. Sin embargo hemos observado que un 9,21% de los ojos sin NO que presentan un grosor medio de la CCGR-CPI “fuera de los límites normales” (color amarillo-rojo) muestran valores “dentro de la normalidad” (color verde) en el grosor medio de la CFNR. En el grupo de ojos con NO el 17% de los ojos muestran un grosor medio de la CCGR-CPI alterado mientras que el grosor medio de la CFNR aparece normal en estos ojos.

Por tanto, sospechamos que la CCGR-CPI es más sensible en la detección de ojos fuera de la normalidad en pacientes con EM, tanto con NO como sin ella. Esto podría deberse a la menor variabilidad de la CCGR con respecto a la CFNR debido a los distintos tamaños de la papila, a la distinta distribución de los vasos y al distinto contenido glial (63). La presencia de astrogliosis, que principalmente ocurre en la CFNR, puede dar lugar a mediciones anormales de esta capa (93). También podría ser explicado si la atrofia de los cuerpos de las células ganglionares aconteciese antes que la del axón. Fairless et al (158) en un estudio experimental con ratas con EM demostraron la pérdida de cuerpos de células ganglionares con axones aparentemente intactos, pero estos axones presentaban signos ultraestructurales de degeneración.

Aún son escasas las publicaciones que estudian la correlación del deterioro de esta capa con la función visual, pero parece ser que existe correlación entre la alteración de la CCGR-CPI y la AV, el test de sensibilidad al contraste y el grado de discapacidad, y que además es superior a la observada al estudiar el deterioro de la CFNR peripapilar. Por tanto, hay autores que concluyen que el espesor de la CCGR-CPI presenta una mejor correlación estructura-función que el análisis de la CFNR en pacientes con EM (157).

Al analizar la correlación estructura-función de la CCGR-CPI hemos obtenido una correlación positiva débil de esta capa con la AV tanto en ojos con NO como en los que no la presentaron ($r=0,546$; $p=0,013$ y $r=0,384$; $p=0,001$, respectivamente), de manera que a mayores grosores de la CCGR-CPI mayor AV. Sin embargo, no encontramos correlación al analizar el test de Pelli-Robson monocular ni binocular en ninguno de los dos grupos de estudio. Walter et al (154) sí obtienen reducciones significativas en la función visual asociadas al adelgazamiento de la CCGR-CPI, pero hemos de tener en cuenta que la medición de la función visual se realizó con test distintos a los empleados en nuestro trabajo (escala ETDRS y test de Sloan), con lo cual los resultados de ambos trabajos no serían estrictamente comparables. Saidha et al (93) describen también una reducción en el espesor de la CCGR-CPI en pacientes con EM y una buena correlación de esta capa con la función visual.

En el estudio de Walter (154), todas las medidas de la función visual se correlacionan de manera significativa tanto con la CFNR peripapilar como con la CCGR-CPI, y proponen que el grosor de la CCGR-CPI se utilice como un potente marcador de la función visual y la discapacidad de estos pacientes. Saidha et al (93) publican resultados similares. Sin embargo nosotros hemos obtenido que existe correlación significativa, negativa y débil entre la CCGR-CPI y la escala de discapacidad EDSS tan sólo en pacientes sin episodio previo de NO, pues en aquellos con antecedentes de NO nuestros resultados no muestran correlación. Debemos resaltar que Walter et al analizan la discapacidad utilizando el “25-item National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire (NEI-VFQ-25)” y nosotros según la escala EDSS, por lo que los resultados quizás no deban ser extrapolados.

González-López et al, tras ajustar por la edad, sexo y correlación interocular la media y el mínimo del espesor de la CCGR-CPI obtienen una débil correlación

estadísticamente significativa con la escala EDSS pero únicamente en pacientes con antecedente de NO (153). Sin embargo nuestros resultados muestran una correlación inversamente proporcional y débil entre el grosor medio de la CCGR-CPI y la escala EDSS pero sólo en el grupo de pacientes que nunca habían padecido una NO, no así en el grupo de pacientes con NO. Por tanto, nuestro estudio no refleja una correlación fuerte entre la CCGR-CPI y la escala de discapacidad funcional EDSS.

Ratchford et al (149) observan un adelgazamiento de esta capa era más rápido en pacientes con progresión en la escala EDSS que en aquellos que permanecían estables (entendiendo progresión como el aumento mayor o igual a 1 punto en esta escala), es decir, que el adelgazamiento de la CCGR-CPI se acelera en los pacientes con actividad no ocular de la enfermedad, por lo que los cambios en esta capa podrían reflejar alteraciones globales en el SNC.

González-López et al (153) describen una mayor correlación estructura-función en el estudio de la CCGR-CPI que en el análisis de la CFNR peripapilar, por lo que apuntan que la CCGR podría ser una herramienta más útil que la CFNR peripapilar en el estudio de la neurodegeneración en pacientes con EM.

La OCT ha permitido investigar el impacto de la desmielinización retrobulbar en los axones y neuronas de la retina. La hipótesis aceptada es que esta desmielinización provoca una degeneración axonal retrógrada que conduce a la muerte de las células ganglionares retinianas (156). Usando la OCT, tres estudios independientes muy actuales (159, 160, 161) han demostrado que el fenómeno de degeneración transináptica de la vía visual podría ocurrir en ambos sentidos: retrógrada y anterógradamente. La degeneración retrógrada se justificaría porque el adelgazamiento de la CFNR se relaciona lesiones desmielinizantes en la radiación óptica y por la reducción de la difusividad en la vía visual geniculocortical; la degeneración anterógrada vendría justificada porque pacientes con NO previa severa han presentado una reducción del volumen cortical (159).

Recientemente, Stys et al (162) han defendido la hipótesis de que la citodegeneración del complejo mielina-oligodendrocito y los axones subyacentes podría ser el acontecimiento principal, y los antígenos liberados promoviesen una

respuesta inmune inflamatoria secundaria. Por tanto, actualmente se baraja la posibilidad de que pueda ocurrir un proceso primario focalizado en las neuronas de la retina, independientemente de la neuropatía óptica. Sin embargo, la hipótesis de la alteración inmune primaria podría ser defendida también, de acuerdo con nuestros resultados, si existiesen episodios subclínicos de NO que pasasen desapercibidos o si existiese una mínima inflamación crónica en el nervio óptico. Además la lesión en las radiaciones ópticas podría provocar una pérdida de células ganglionares y de sus axones por degeneración retrógrada vía transináptica (63). Es por todo ello por lo que el análisis de la CCGR puede ayudarnos a estudiar la fisiopatogenia de la disfunción visual en la EM.

Limitaciones de nuestro estudio:

Una de las limitaciones de nuestro estudio es que la OCT Stratus no posee función de seguimiento. Somos conscientes de que puede producirse un sesgo por parte del medidor ya que han podido existir modificaciones en los resultados del grosor de la CFNR que no impliquen cambios reales y que no concuerden con lo que se esperaba encontrar. Cirrus HD-OCT posee un centrado automático en la cabeza del nervio óptico y la fovea durante la medición, mientras que con Stratus OCT, el operador realiza manualmente esta tarea. Existe también un retardo de tiempo entre la captura de adquisición de datos y la imagen del fondo de ojo con la OCT Stratus, mientras que los datos de captura de Cirrus se realizan en tiempo real (138). Puede ser que sea esto lo ocurrido al evaluar la evolución del grosor de la CFNR por cuadrantes. Una pequeña variación en la colocación de la cabeza del paciente, los movimientos oculares, un cambio en el centrado del círculo de barrido o realizar la medición de la evolución en una locación anatómica distinta han podido influir en nuestros resultados.

La variabilidad en la “fuerza de la señal” o “signal strenght” del tomógrafo puede influir en la medición cuantitativa del grosor de la CFNR. Cheung et al (163) y Vizzeri et al (164) demostraron que existía correlación significativa entre las variaciones en la fuerza de la señal y las modificaciones en el grosor de la CFNR. Budenz et al (165) establecieron que por cada unidad menor en la fuerza de la señal el espesor medio podría disminuir una 2 micras y que, en pacientes con

glaucoma, podría considerarse normal una disminución de 8 micras en el grosor medio de la CFNR debido a dicha variabilidad. Por ello, es importante tener en cuenta la intensidad de la señal cuando se realizan comparaciones en las mediciones tomográficas a largo plazo.

Un reciente artículo ha sido publicado tratando este tema. Pretende establecer y estudiar la validación de unos criterios consensuados que controlen la calidad de la OCT en pacientes con EM (166, 167). Se han denominado criterios OSCAR-IB:

- **O: “Obvious problems”**. Son los problemas obvios no cubiertos en los siguientes apartados, incluyendo violación del protocolo.
- **S: “Poor signal strength”**. La intensidad de la señal debería ser >15 dB, con una media apropiada de múltiples exploraciones (teniendo activado el modo ART: (“automatic real time”)).
- **C: “Wrong centration of scan”**. Es el centrado erróneo en la exploración. No debería sobrepasar más de dos colores del logotipo RAF (“Royal Air Force”).
- **A: “Algorithm failfure”** o fracaso del algoritmo, guiado por las líneas rojas, que identifican el borde del anillo y de la retina.
- **R: “Rethinal pathhology”**, haciendo referencia a la patología retiniana que no sea relacionada con la EM.
- **I: “Illumination”** o iluminación, debiendo ser visibles las estructuras retinianas.
- **B: “Beam placement”** o colocación del haz, con reflectividad homogénea de la capa nuclear externa.

Estos factores pueden influir en la fiabilidad de la exploración. Así, se pueden inducir errores de medición de hasta 10 micras por situar el haz fuera del centro. Si tenemos en cuenta que la tasa de adelgazamiento del grosor de la CFNR se ha determinado en 1-2 micras al año en pacientes con EM sin historia previa de NO (168), este error podría ser bastante significativo. Por tanto la técnica de adquisición de imagen y la valoración de la calidad de la misma deben ser exquisitas. En general, en el estudio multicéntrico de validación, el acuerdo en los controles de calidad fue sustancial entre los evaluadores ($\kappa=0,7$), obteniendo el mayor grado de desacuerdo al juzgar la intensidad de la señal ($\kappa=0,4$) (18). La tasa de rechazo encontrada es alta (43%) (166). Cabe destacar que la gran limitación del estudio es que estos criterios están basados en la medición de la CFNR peripapilar usando el tomógrafo Spectralis; por ello, en nuestro trabajo se

han aplicado de modo orientativo al realizar la adquisición de la imagen pero no de manera estricta, ya que los tomógrafos empleados en nuestro estudio son Stratus y Cirrus.

Por otro lado, la OCT ha demostrado ser una herramienta útil en el estudio de pacientes con EM, pero la extrapolación de los resultados de una pequeña parte del SNC, como es la CFNR y la CCGR-CPI, debe ser tomada con cautela ya que la EM puede afectar múltiples áreas del SNC, y de forma muy distinta.

Líneas futuras de investigación:

Sería muy interesante profundizar en el estudio de los factores que pudiesen influir en la evolución del adelgazamiento de la CFNR como podrían ser la inflamación o daño axonal subclínico localizados en el nervio óptico y los tratamientos modificadores de la enfermedad. En este sentido, García-Martín et al (169) valoraron durante un año 155 ojos de pacientes con EM divididos en 4 grupos de estudio: sin tratamiento, tratados con interferón beta 1a (Rebif), tratados con interferón beta 1b (Betaferon) y tratados con acetato glatirámero (Copaxone). No se evidenciaron diferencias significativas entre los pacientes con o sin tratamiento ni entre los 4 grupos. En la mayor parte de los parámetros funcionales y estructurales la tendencia era a presentar mayores reducciones de la CFNR en el grupo sin tratamiento, que destacó sobre todo en el cuadrante superior. Concluyeron que el tratamiento podría ser un factor protector contra la pérdida de CFNR asociada a la progresión de la enfermedad.

En el estudio realizado por Herrero et al (97) para evaluar si existía un efecto protector en los pacientes con EM sometidos a tratamiento contra la degeneración de la CFNR, no detectaron diferencias significativas entre los distintos tratamientos (beta interferón 1b (Betaferon), beta interferón 1a (Rebif), glatiramero acetato (Copaxone)). Sin embargo, los pacientes no tratados presentaban mayor degeneración en el grosor medio y superior de la CFNR durante los 3 años de seguimiento. Es cierto que estos resultados pueden estar sesgados porque el estudio sólo incluía pacientes estables sin brotes de la enfermedad. Además el periodo de seguimiento de 3 años sea probablemente insuficiente para realizar

esta valoración.

Estas publicaciones datan de los años 2010 y 2012. En este tiempo el tratamiento de la EM ha avanzado significativamente con fármacos muy potentes con resultados alentadores en la modulación de la enfermedad pero aún no se ha estudiado el papel de la OCT como herramienta de monitorización de estos nuevos fármacos. En nuestro estudio hemos recogido los datos de los tratamientos a los que han sido sometidos los pacientes y el tiempo de tratamiento con cada uno de ellos pero no podemos realizar un análisis estadístico correcto en cuanto a correlación con los parámetros tomográficos porque el estudio en un principio no se diseñó para ello. Es una de las líneas futuras de gran interés que hemos comenzado a trazar para la evaluación de las nuevas terapias y su posible seguimiento mediante OCT.

Por otro lado, el análisis de la CCGR podría sernos de gran valor a la hora de aventurar un pronóstico en cualquier tipo de neuropatía óptica que curse con edema de papila en la fase aguda. Así, Rebolleda et al (157) han detectado muy recientemente que la cuantificación de la CCGR-CPI podría permitirnos inferir si existe o no muerte neuronal durante la fase aguda de una neuropatía óptica, pues la alteración de la CFNR peripapilar en este momento puede quedar oculta por la presencia de edema. De este modo, un resultado normal en el análisis de la CCGR-CPI podría traducir un pronóstico favorable y una disminución de su grosor podría significar deterioro estructural irreversible.

Recientemente, se han descrito nuevas técnicas de segmentación macular que permiten medir el grosor de distintas capas de la retina. Así se podría evaluar, además de la CFNR peripapilar y la CCGR, la CFNR macular (axones maculares), la capa nuclear interna y la nuclear externa (distintas neuronas). Este avance supone la ampliación de las líneas de investigación futura, adquiriendo gran importancia en el estudio de la fisiopatología de la enfermedad y la controversia en cuanto a la etiopatogenia.

En 2010, Green et al (170) publicaron la primera descripción anatomopatológica de la retina, a gran escala, en la EM. Evaluaron cortes histológicos de las retinas de 82 pacientes con distintos subtipos de la enfermedad, en distintas etapas y con distinta gravedad clínica. Evidenciaron atrofia retiniana e inflamación incluso en

etapas tardías. Estos cambios no sólo se observaron en la CFNR y CCGR, sino también en la capa nuclear interna. Por tanto, identificaron que la lesión de la retina se extendía más allá de lo esperado y que además de muerte axonal existe daño celular a distintos niveles, apoyando la idea de que subyace una neuropatía retiniana primaria.

Saidha et al (155) realizaron un estudio muy interesante con el objetivo de determinar si existe una neuropatía retiniana primaria en un subconjunto de pacientes con EM en los que no se ha producido degeneración retrógrada de la CFNR. Mediante OCT- HD Cirrus encontraron que aquellos pacientes con EM que presentaban adelgazamiento macular predominante (entendido como grosor normal de las CFNR y grosor macular medio inferior al percentil 5) tenían un adelgazamiento significativo tanto en la capa nuclear interna como en la externa con preservación relativa de la CCGR, en comparación con los otros pacientes con EM. En pacientes donde no se detectó inicialmente un adelgazamiento macular predominante, no se hallaron diferencias en las capas nucleares interna y externa con respecto a sujetos sanos. Mediante este análisis de segmentación macular demostraron que existe un fenotipo de pacientes con una alteración extensa y más profunda de la arquitectura retiniana, que fue corroborada mediante electroretinograma multifocal; con lo cual defienden que existe la posibilidad de que ocurra una alteración retiniana primaria en este subtipo de pacientes, independientemente de la patología del nervio óptico. Además, este subgrupo presentaba mayor deterioro neurológico.

García-Martín et al (171), han publicado actualmente los resultados de un estudio sobre segmentación automática de las capas de la retina, con OCT Spectralis, en pacientes con EMRR. Obtuvieron que todas las capas de la retina, exceptuando la membrana limitante interna presentaban un adelgazamiento en los pacientes con EM al compararlos con el grupo control, incluso en los pacientes sin historia previa de NO. Las capas internas de la retina (CFNR, CCGR, CPI y capa nuclear interna) mostraron mayor afectación en los pacientes que habían sufrido NO. Resulta interesante además, que el análisis de regresión indicó que, tanto la CCGR como la CPI, podrían predecir el daño axonal en pacientes con EM, ya que un grosor medio inferior en una de estas capas se asoció a una mayor disminución en el número de fibras axonales. Sin embargo, el espesor de las demás capas no fue predictivo de

esta atrofia.

Probablemente, en un futuro próximo cobre mayor importancia el estudio de la capa nuclear interna de la retina. Se ha descrito la presencia de un edema macular microquístico en la capa nuclear interna de algunos pacientes con EM, y estos pacientes presentan un mayor deterioro neurológico y mayor severidad de la enfermedad. Se hipotetiza que podría ser debido a un fenómeno inflamatorio previo a la muerte celular y, por tanto, al adelgazamiento de esta capa (172). Este edema microquístico se muestra en forma de pequeños espacios hiporreflectivos en el área parafoveal dentro de la capa nuclear interna. El aspecto microvacuolar, la preservación de la fovea y la localización exclusiva en la capa nuclear interna, lo diferencian de otros edemas maculares causados por fuga vascular (173). Sin embargo, no es un hallazgo específico de la enfermedad desmielinizante, pues puede observarse en trastornos del nervio óptico de tipo compresivo, tóxicos y/o nutricionales y en neuropatías hereditarias (173).

Saidha et al (174) aportan el importante dato de que este edema microquístico y el grosor de la capa nuclear interna podrían ser relevantes en cuanto al pronóstico de la enfermedad, pues en su estudio encuentran relación significativa entre la presencia de este edema o el mayor grosor de esta capa con mayor número de recurrencias y mayor deterioro neurológico. En consecuencia, estudios futuros podrían confirmar que el mayor grosor de la capa nuclear interna y la presencia de edema microquístico en esta capa podrían constituir un marcador pronóstico en pacientes con EM (157).

8.-CONCLUSIONES

1. El test de sensibilidad al contraste se encuentra alterado en los ojos de pacientes sin y con NO al compararlos con el grupo control, tanto en el estudio monocular como binocular.
2. El test de sensibilidad al contraste monocular en pacientes con EM presenta diferencias estadísticamente significativas entre el momento inicial y final en los ojos de pacientes con NO.
3. Existe un “fenómeno de sumación binocular” en los pacientes con EM, con y sin NO.
4. No existen diferencias estadísticamente significativas al comparar la AV y la DM del CV en el momento basal y final del estudio. Por tanto nuestros resultados no demuestran una buena correlación entre la evolución estructural (medida por OCT) y la evolución de la función visual.
5. El grosor medio de la CFNR muestra un adelgazamiento a lo largo de los seis años de estudio en pacientes con EM, en contraposición al grupo de pacientes libre de enfermedad.
6. Este adelgazamiento progresivo del grosor medio de la CFNR no es atribuible a la evidencia clínica de inflamación ocular, sino a la propia evolución de la enfermedad.
7. El adelgazamiento de la CFNR durante los seis años de estudio ocurre tanto en los ojos sin antecedente de NO como en aquellos ojos que han tenido historia previa de NO, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ellos; con lo cual se podría sospechar que haber padecido NO, no implica mayor adelgazamiento de la CFNR a lo largo de la evolución de la enfermedad.
8. La OCT de dominio tiempo Stratus y la OCT de dominio espectral Cirrus muestran una alta correlación en el grosor medio de la CFNR en pacientes con EM. La OCT Stratus cuantifica grosores mayores que la OCT Cirrus, con lo cual ambos

tomógrafos son eficaces en el estudio de esta enfermedad, aunque los resultados no deberían ser intercambiados.

9. Los ojos de pacientes con EM, independientemente de la presencia o no de NO cursan con un adelgazamiento significativo en los valores medio, mínimo y en cada uno de los seis sectores de la CCGR-CPI, respecto al grupo control. Este adelgazamiento es más pronunciado en el grupo de ojos con NO.

10. Existe una correlación moderada entre el grosor medio de la CCGR-CPI y el grosor medio de la CFNR en el grupo de ojos con y sin NO.

11. La presencia o ausencia de NO influye en el grosor medio de la CCGR-CPI, independientemente del tiempo de evolución de la enfermedad.

9.-BIBLIOGRAFÍA

1. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an International Survey. National Multiple Sclerosis Society (USA). Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996;46(4):907-911.
2. Moreira MA, Tilbery CP, Lana-Peixoto MA, Mendes MF, Kaimen-Maciel, Callegaro D. Aspectos históricos de la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2002; 34 (4): 378-383.
3. Benito-León J, Bermejo-Pareja J. ¿Está cambiando la etiología de la Esclerosis Múltiple?. *Rev Neurol* 2010; 51 (7): 385-386.
4. Fernández-Fernández O, Álvarez-Cermeño JC, Arbizu-Urdiain T, Arroyo-González R, Arnal-García C, Casanova-Estruch B, et al. Review of the novelties presented at the 26th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) (I). *Rev Neurol* 2011; 52 (4): 227-238.
5. Martyn C. The epidemiology of multiple sclerosis. In W. Maththews, A. Compston, Allen IV, C. Martyn, & McAlpine's (Eds.), *Multiple sclerosis*. Edimburgh: Churchill Livingstone, 1991; 3-40.
6. Smith C, Scheinberg L. Clinical features of multiple sclerosis. *Sem Neurol* 1995;(5):85-93.
7. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain* 2009; 132: 1175-1189.
8. Molnarfi N, Weber MS, Prod'homme T, Patarroyo JC, Linington C, Slavin AJ, et al. Myelin-specific B-cell receptor transgenic mice reveal role for B-cell APC function independent of antibodies in pathogenesis of CNS autoimmunity. *Mult Scler* 2010; 16: S7-39.
9. Carretero Ares J. L., Bowakim Dib W., Acebes Rey J. M. Actualización: esclerosis múltiple. *Medifam* 2001; 11(9): 30-43.
10. Reali C, Magliozzi R, Kirresh A, Howell OW, Reynolds R. The relationship between meningeal inflammation and spinal cord pathology in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16: S7-39.
11. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple Sclerosis. The plaque and its

pathogenesis. *N Engl J Med* 2006;354(9):942-955.

12. Kerrison JB, Flynn T, Green R. Retinal pathologic changes in multiple sclerosis. *Retina* 1994;14:445-451.

13. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol* 2012;11(2):157-169.

14. Miller D, Barkhof F, Montalban X, et al. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol* 2005;4(5):281-288.

15. Porras-Betancourt M, Núñez-Orozco L, Plascencia-Álvarez NI, Quiñones-Aguilar S, Sauri-Suárez Sergio. Esclerosis múltiple. *Rev Mex Neuroci* 2007; 8(1): 57-66.

16. Miller AE, Coyle PK. Clinical features in multiple sclerosis. In: *Continuum. Multiple Sclerosis*. Lippincott Williams & Wilkins 2004; 10(6): 38-73.

17. Thompson AJ, Polman CH, Miller DH, et al. Primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1997;120:1085-1096.

18. Kalincik T. Multiple Sclerosis Relapses: Epidemiology, Outcomes and Management. *A Systematic Review Neuroepidemiology* 2015;44:199-214.

19. Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, Cobb K, Fontoura P, Gould MK, Nelson LM. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol* 2006; 63: 1686-1691.

20. Optic Neuritis Study Group. The clinical profile of optic neuritis: experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1673-1678.

21. Balcer J. Optic Neuritis. *New Engl. J Med* 2006;354:1273-1280.

22. Optic Neuritis Study Group. Neurologic Impairment 10 Years After Optic Neuritis. *Arch Neurol* 2004; 61:1386-1389.

23. Lin Y, Yen M, Hsu W, Lee H, Wang A. Low Conversion Rate to Multiple Sclerosis in Idiopathic Optic Neuritis Patients in Taiwan Yen-Ching Lin. *J Ophthalmol* 2006; 50: 170-175.

24. Beck RW, Gal RL, Bhatti MT, et al. Visual function more than 10 years after optic neuritis: experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Am J Ophthalmol* 2004 Jan;137(1):77-83.

25. Pirko I, Blauwet LK, Lesnick TG, Weinshenker BG, MD. The Natural History of Recurrent Optic Neuritis. *Arch Neurol* 2004;61:1401-1405.
26. S J Hickman, C M Dalton, D H Miller, G T Plant. Management of acute optic neuritis. *Lancet* 2002; 360: 1953–1962.
27. Nilsson P, Larsson EM, Maly-Sundgren P et al. Predicting the Outcome of Optic Neuritis Evaluation of risk factors after 30 years of follow-up. *J Neurol* 2005; 252: 396–402.
28. Söderström M. Optic neuritis and multiple sclerosis. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79(3):223-227.
29. Kapoor R, Miller DH, Jones SJ, et al. Effects of intravenous methylprednisolone on outcome in MRI-based prognostic subgroups in acute optic neuritis. *Neurology* 1998;50:230-237.
30. Wakakura M, Mashimo K, Oono S, et al. Multicentre clinical trial for evaluating methylprednisolone pulse treatment of idiopathic optic neuritis in Japan. *Jpn J Ophthalmol* 1999;43:133-138.
31. Rebolleda G, Muñoz FJ. Edema de papila. In: *Protocolos en Neurooftalmología*. Sociedad Española de Oftalmología N°35. 2010; 21-33.
32. CHAMPS Study Group. Interferon beta-1a for optic neuritis patients at high risk for multiple sclerosis. *Am J Ophthalmol* 2001;132:463-471.
33. Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001; 357:1576-1582.
34. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and Mc Donald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006;67:1242-1249.
35. Fernández O, Álvarez-Cermeño JC, Arnal-García C, Arroyo-González R, Brieva L, Calles-Hernández MC, et al. Revisión de las novedades presentadas en el XXIX Congreso del Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple (ECTRIMS) (III). *Rev Neurol* 2014; 59 (8): 371-379.
36. Biousse V, Trichet C, Bloch-Michel E, Roullet E. Multiple sclerosis associated with uveitis in two large clinic-based series. *Neurology* 1999;52:179-181.
37. Tola MR, Granieri E, Casetta I, et al. Retinal periphlebitis in multiple sclerosis: a marker of disease activity. *Eur Neurol* 1993;33:93-96.

38. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of Neurology* 1983;13:227-231.
39. McDonald WI, Compston A, Edan G et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-127.
40. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005;58:840-846.
41. Grossman RI, Gonzalez-Scarano F, Atlas SW et al. Multiple Sclerosis: gadolinium enhancement in MR Imaging. *Radiology* 1986;161:721-725.
42. Hickman SJ, Toosy AT, Jones SJ et al. Serial magnetization transfer imaging in acute optic neuritis. *Brain* 2004;127:692-700.
43. Curcio CA, Allen KA. Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol* 1990; 300:5 – 25.
44. Oddone F, Centofanti M. Capítulo 1: "Anatomía normal de la cabeza del nervio óptico y de la capa de fibras nerviosas de la retina". Págs: 15-17. LIBRO: Iester M, Garway-Heath D, Lemij H. Análisis de la Cabeza del nervio óptico y de las fibras nerviosas retinianas. Ed Dogma. Nov 2005.
45. Reis A, Sharpe G, Yang H, Nicolela M, Burgoyne C, Chauhan B. Optic Disc Margin Anatomy in Glaucoma Patients and Normal Controls with Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology* 2012; 119(4): 738-747.
46. Quigley HA, Davis EB, Anderson DR. Descending optic nerve degeneration in primates. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977;16:841-849.
47. Parisi V, Manni G, Spadaro M, et al. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(11):2502-2527.
48. Ogden TE. Nerve fiber layer of the primate retina: thickness and glial content. *Vision Res* 1983;23:581-587.
49. Sergott RC. Optical coherence tomography: measuring in-vivo axonal survival and neuroprotection in multiple sclerosis and optic neuritis. *Curr Opin Ophthalmol* 2005;16:346- 350. 1983;23:581-587.

50. Muñoz Negrete F, Rebolleda G, Díaz-Lopis M. Tomografía Óptica de Coherencia. 1ª ed. Sociedad Española de Oftalmología; 2011 p. 55, 473-482.
51. Foroozan R, Buono LM, Savino PJ, Sergorr RC. Acute demyelinating optic neuritis. *Curr Opin ophthalmol* 2002; 13:375-380.
52. Costello F, Hodge W, Pan YI, Eggenberger E, Coupland S, Kardon RH. Tracking retinal nerve fiber layer loss after optic neuritis: a prospective study using optical coherence tomography. *Mult Scler* 2008; 14:893-905.
53. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical Coherence Tomography. *Science* 1991; 252: 1178-1181.
54. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, et al. Optical Coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol* 1995;113:325-332.
55. Jaffe GJ y Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2004;137(1):156-169.
56. Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography of ocular diseases. 2nd ed. USA. Ed Slack Incorporated, 2004.
57. Díaz M, Salom D. Tomografía de coherencia óptica, en Menezo JL, España E. *Técnicas exploratorias en oftalmología*, (491-500), Barcelona: Ed. Espaxs. 2006.
58. Hee MR, Izatt JA, Swanson MS et al. Optical Tomography of the Human Retina. *Arch Ophthalmol* 1995; 113:325-332.
59. Petzold A, De Boer JF, Schippling S, Vermersch P, Kardon R, Green A, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 921-932.
60. Vidal-Jordana A, Sastre-Garriga J, Montalban X. Tomografía de coherencia óptica en esclerosis múltiple . *Rev Neurol* 2012; 54 (9): 556-563.
61. Reich DS, Smith SA, Gordon-Lipkin EM, Ozturk A, Caffo BS, Balcer LJ, et al. Damage to the optic radiation in multiple sclerosis is associated with retinal injury and visual disability. *Arch Neurol* 2009; 66: 998-1006.
62. Noval S, Contreras I, Muñoz S, Oreja-Guevara C, Manzano B, Rebolleda G. Optical Coherence Tomography in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica: An Update. *Multiple Sclerosis International* 2011. Article ID 472790.
63. Narayanan D, Cheng H, Bonem K, Saenz R, Tang R, Frishman L. Tracking changes over time in retinal nerve fiber layer and ganglion cell-inner plexiform layer thickness in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014;20(10):1331-1341.

64. Fernandes D, Raza A, Nogueira R, Wang D, Callegaro D, Hood D. Evaluation of Inner Retinal Layers in Patients with Multiple Sclerosis or Neuromyelitis Optica Using Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology* 2013; 120:387-394.
65. Kallenbach K, Sander B, Tsakiri A, Wanscher B, Fuglo D, Larsen M. Neither retinal nor brain atrophy can be shown in patients with isolated unilateral optic neuritis at the time of presentation. *Mult Scler* 2011; 17: 89-95.
66. Fuglo D, Kallenbach K, Tsakiri A, Simonsen H, Sander B, Hansen AE. Retinal atrophy correlates with MRI response in patients with recovered optic neuritis. *Neurology* 2011; 77: 645-651.
67. Gordon-Lipkin E, Chodkowski B, Reich DS, Smith SA, Pulicken M, Balcer LJ, et al. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 69: 1603-1609.
68. Grazioli E, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, Lincoff N, Baier M, Wong JR, et al. Retinal nerve fiber layer thickness is associated with brain MRI outcomes in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2008; 268: 12-27.
69. Siger M, Dziegielewska K, Jasek L, Bieniek M, Nicpan A, Nawrocki J, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: thickness of the retinal nerve fiber layer as a potencial measure of axonal loss and brain atrophy. *J Neurol* 2008; 255: 1555-1560.
70. Knier B, Berthele A, Buck D, Schmidt P, Zimmer C, Mühlau M, et al. Optical coherence tomography indicates disease activity prior to clinical onset of central nervous system demyelination. *Mult Scler* 2015 Sep 11. pii: 1352458515604496. [Epub ahead of print].
71. Young KL, Brandt AU, Petzold A, Reitz LY, Lintze F, Paul F, et al. Loss of retinal nerve fibre layer axons indicates White but not grey matter damage in early multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2013; 20: 803-811.
72. Simon JH. Brain atrophy in multiple sclerosis: What we know and would like to know. *Mult Scler* 2006;12: 679-687.
73. Fernández O, Martin R, Rovira A, Llufríu S, Vidal-Jordana A, Fernández-Sánchez VE, et al. Biomarcadores en la esclerosis múltiple: puesta al día 2014. *Rev Neurol* 2014; 58:553-570.
74. Saidha S, Calabresi P. Optical coherence tomography should be part of the

routine monitoring of patients with multiple sclerosis: yes. *Mult Scler.* 2014;20(10):1296-1298.

75. Nakatani Y, Higashide T, Ohkubo S et al. Evaluation of macular thickness and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness for detection of early glaucoma using spectral domain optical coherence tomography. *J Glaucoma* 2011;20(4):252-259.

76. Johns JK, Leonard-Martin T, Feman S. The effect of panretinal photocoagulation on optic nerve cupping. *Ophthalmology* 1989;96(2):211-216.

77. Lim M, Tanimoto S, Furlani B et al. Effect of diabetic retinopathy and panretinal photocoagulation on retinal nerve fiber layer and optic nerve appearance. *Arch Ophthalmol* 2009;127(7):857-862.

78. Kurtzke JF. On the evaluation of disability in multiple sclerosis. *Neurology* 1963;11:686-694.

79. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-1452.

80. Blumenthal EZ, Williams JM, Weinreb RN, Girkim CA, Berry CC, Zangwill LM. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements by use of optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2000;107: 2278-2282.

81. Carpineto P, Ciancaglini M, Zuppari E, Falconio G, Doronzo E, Matropasqua L. Reliability of nerve fiber layer thickness measurement using optical coherence tomography in normal and glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2003; 110: 190-195.

82. El-Ashry M, Appaswamy S, Deokule S, Pagliarini S. The effect of phacoemulsification cataract surgery on the measurement of retinal nerve fiber layer thickness using optical coherence tomography. *Curr Eye Res* 2006; 31: 409-413.

83. Kanamomri A, Escano MFT, Eno A, et al. "Evaluation of the effect of aging on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography". *Ophthalmologica* 2003; 217: 273-278.

84. Alamouti B, Funk J. "Retinal thickness decreases with age: an OCT study". *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 899-901.

85. Grewal D, Tanna A. Diagnosis of glaucoma and detection of glaucoma progresión using spectral domain optical coherence tomography. *Curr Opin Ophthalm* 2013; 24(2): 150-161.
86. Mwanza JC, Durbin MK, Budenz D, Sayyad F, Chang R, Neelakantan A, et al. Glaucoma Diagnostic Accuracy of Ganglion Cell–Inner Plexiform Layer Thickness: Comparison with Nerve Fiber Layer and Optic Nerve Head. *Ophthalmology* 2012; 119:1151-1158.
87. Costello F, Coupland S, Hodge W, Lorello GR, Koroluk J, Pan YI, et al. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann Neurol* 2006;59:963-969.
88. Noval S, Contreras I, Rebolleda G, Muñoz-Negrete FJ. Optical coherence tomography versus automated perimetry for follow-up of optic neuritis. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84: 790-794.
89. García-Martín E, Pueyo V, Fernández J, Almárcegui C, Dolz I, Martín J et al. Atrofia de la capa de fibras nerviosas de la retina en pacientes con esclerosis múltiple. Estudio prospectivo con dos años de seguimiento. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2010; 85(5): 179-186.
90. Oreja-Guevara C, Noval S, Manzano B, Díez-Tejedor E. Optic neuritis, multiple sclerosis-related or not: structural and functional study. *Neurologia* 2010; 25: 78-82.
91. Pueyo V, Martín J, Fernández J, Almarcegui C, Ara J, Egea C, et al. Axonal loss in the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14: 609-614.
92. Albrecht P, Frohlich R, Hartung HP, Kieseier BC, Methner A. Optical coherence tomography measures axonal loss in multiple sclerosis independently of optic neuritis. *J Neurol* 2007; 254: 1595-1596.
93. Saidha S, Syc SB, Durbin MK, et al. Visual dysfunction in multiple sclerosis correlates better with optical coherence tomography derived estimates of macular ganglion cell thickness than peripapillary retinal nerve fiber layer thickness. *Mult Scler* 2011;17:1449–1463.
94. Sepulcre J, Murie-Fernández M, Salinas-Alamán A, García- Layana A, Bejarano B, Villoslada P. Diagnostic accuracy of retinal abnormalities in predicting disease activity in MS. *Neurology* 2007; 68: 1488-1494.

95. Talman LS, Bisker ER, Sackel DJ, Long DA Jr, Galetta KM, Ratchford JN, et al. Longitudinal study of vision and retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 67: 749-760.
96. García-Martín E, Pueyo V, Ara J, Almarcegui C, Martín J, PabloL, et al. Effect of optic neuritis on progressive axonal damage in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2011; 17: 830-837.
97. Herrero R, García-Martín E, Almarcegui C, Ara JR, Rodriguez-Mena D, Martin J, et al. Progressive Degeneration of the Retinal Nerve Fiber Layer in Patients with Multiple Sclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(13):8344-8349.
98. Parikh RS, Parikh SR, Sekhar GC, Prabakaran S, Babu JG, Thomas R. Normal age-related decay of retinal nerve fiber layer thickness. *Ophthalmology* 2007;114:921-926.
99. Imitola J, Chitnis T, Khoury SJ. Insights into the molecular pathogenesis of progression in multiple sclerosis: potential implications for future therapies. *Arch Neurol* 2006;63:25-33.
100. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, Volpe NJ, Nano- Schiavi ML, et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 2006;113:324-332.
101. Cheng H, Laron M, Schiffman JS, Tang RA, Frishman LJ. The relationship between visual field and retinal nerve fiber layer measurements in patients with multiple sclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:5798-805.
102. Rudick R, Antel J, Confavreux C, et al. Recommendations from the National Sclerosis Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Ann Neurol* 1997;42:379-389.
103. Cutter G, Baier M, Rudick R, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 1999;122:871-882.
104. Cohen J, Cutter J, Fisher J. Benefit of interferon b1a on MSFC progresión in secondary progressive multiple sclerosis. *Neurology* 2002;59:679-687.
105. Inglese M, Ghezzi A, Bianchi S. Irreversible disability and tissue loss in multiple sclerosis: a convencional and magnetization transfer magnetic resonance imaging study of the optic nerve. *Arch Neurol* 2002;59:250-255.
106. Trobe J, Beck R, Moke P, et al. Contrast sensitivity and other vision test in

- the Optic Neuritis Treatment Trial. *Am J Ophthalmol* 1996;121:547-553.
107. Pro M, Pons M, Liebmann J, et al. Imaging of the optic disc and retinal nerve fiber layer in acute optic neuritis. *Journal of Neurol Sci* 2006;250:114-119.
108. Balcer HI, Baier M, Cohen J, et al. Contrast letter acuity as a visual component for a multiple sclerosis functional composite. *Neurology* 2003;61:1367-1373.
109. Baier M, Cutter G, Rudick R, et al. Low contrast letter acuity testing captures visual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2005;64:992-995.
110. Frohman EM, Dwyer MG, Frohman T, Cox JL, Salter A, Greenberg BM, et al. Relationship of optic nerve and brain conventional and non-conventional MRI measures and retinal nerve fiber layer thickness, as assessed by OCT and GDx: a pilot study. *J Neurol Sci* 2009; 282: 96-105.
111. Pelli D, Robson J, Wilkins A. The design of a new letter chart for measuring contrast sensitivity. *Clin Vis Sci* 1988;2:187-199.
112. Optic Neuritis Study Group. Visual function 5 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1545-1552.
113. Wender M. Value of Pelli-Robson contrast sensitivity chart for evaluation of visual system in multiple sclerosis patients. *Neurol Neurochir Pol* 2007;41:141-143.
114. Saxena R, Bandyopadhyay G, Singh D, Singh S, Sharma P, Menon V. Evaluation of changes in retinal nerve fiber layer thickness and visual functions in cases of optic neuritis and multiple sclerosis. *Indian J Ophthalmol* 2013; 61(10):562-566.
115. Waldman AT, Hiremath G, Avery RA, Conger A, Pineles SL, Loguidice MJ, et al. Monocular and binocular low-contrast visual acuity and optical coherence tomography in pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2013; 3(3):326-334.
116. Merle H, Olindo S, Donnio A, Richer R, Smadja D, Cabre P. Anatomic and functional correlation of frequency-doubling technology perimetry (FDTP) in multiple sclerosis. *Int Ophthalmol* 2011; 31(4):263-270.
117. Merle H, Olindo S, Donnio A, Beral L, Richer R, Smadja D et al. Retinal nerve

fiber layer thickness and spatial and temporal contrast sensitivity in multiple sclerosis. *Eur J Ophthalmol* 2010;20:158-66.

118. Newman NJ, Wolfe JM, Steward ML, Lessel S. Binocular visual function in patients with a history of monocular optic neuritis. *Clin Vision Sci* 1991;6:95-107.

119. Blake R, Sloane M, Fox R. Further developments in binocular summation. *Percept Psychophys* 1981;30(3):266-276.

120. Pineles SL, Birch EE, Talman LS, Sackel DJ, Frohman EM, Calabresi PA, et al. One eye or two: a comparison of binocular and monocular low-contrast acuity testing in multiple sclerosis. *Am J Ophthalmol* 2011 Jul;152(1):133-140.

121. Pardhan S, Elliott DB. Clinical measurements of binocular summation and inhibition in patients with cataract. *Clin Vision Sci* 1991;6(5):355-359.

122. Gagnon RWC, Kline KW. Senescent effects on binocular summation for contrast sensitivity and spatial interval acuity. *Curr Eye Res* 2003;27:315-321.

123. Narayanan D, Cheng H, Tang RA, Frishman LJ. Longitudinal Evaluation of Visual Function in Multiple Sclerosis. *Optom Vis Sci* 2015; 92(10):976-985.

124. Soler García A, González Gómez A, Figueroa-Ortiz LC, García-Ben A, García-Campos J. Relationship between contrast sensitivity test and disease severity in multiple sclerosis patients. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2014; 89(9):347-351.

125. Wall M, Johnson CA, Kutzko KE, et al. Long- and short term variability of automated perimetry results in patients with optic neuritis and healthy subjects. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 53-61.

126. Galetta K, Graves J, Talman LS, Lile DJ, Frohman E, Calabresi P, et al. Visual Pathway Axonal Loss in Benign Multiple Sclerosis: A Longitudinal Study. *J Neuroophthalmol* 2012; 32(2): 116-123.

127. Naismith RT, Tutlam NT, Xu J, Shepherd JB, Klawiter EC, Song SK, et al. Optical coherence tomography is less sensitive than visual evoked potentials in optic neuritis. *Neurology* 2009;73:46-52.

128. Serbecic N, Aboul-Enein F, Beutelspacher SC, Graf M, Kircher K, Geitzenauer W, et al. Heterogeneous pattern of retinal nerve fiber layer in multiple sclerosis. High resolution optical coherence tomography: potential and limitations. *PLoS One* 2010;5:13877.

129. García-Martín E, Fuertes Lázaro I, Fernández Tirado FJ, Pablo Júlvez LE.

Utilidad de los nuevos dispositivos de tomografía de coherencia óptica de dominio espectral para el estudio de las demencias degenerativas. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2011;86(11):347-350.

130. Sanchez-Dalmau B, Llorenç V, Ortiz S et al. Comparación de tres instrumentos de tomografía de coherencia óptica, un time-domain y dos Fourier-domain, en la estimación del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2010;85(5):165-173.

131. Luciana VF, Leonardo P, Roberto FS et al. Comparison of fourier-domain and time-domain optical coherence tomography in the detection of band atrophy of the optic nerve. *Am J Ophthalmol* 2009;147:56-63.

132. Johnson DE, El-Defrawy SR, Almeida DR, et al. Comparison of retinal nerve fiber layer measurements from time domain and spectral domain optical coherence tomography systems. *Can J Ophthalmol* 2009;44:562-566.

133. Vizzeri G, Weinreb RN, González-García AO, et al. Agreement between Spectral-domain and Time-domain OCT for measuring RNFL thickness. *Br J Ophthalmol* 2009;93:775-781.

134. Cettomai D, Pulicken M, Gordon-Lipkin E, et al. Reproducibility of optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2008;65:1218-1222.

135. Rim K, Yoon D, Bae S, et al. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness measured by Cirrus HD and Stratus optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2009;116:1264-1270.

136. Bock M, Brandt AU, Dörr J, Pfueller CF, Ohlraun S, Zipp F, Paul F. Time domain and spectral domain optical coherence tomography in multiple sclerosis: a comparative cross-sectional study. *Mult Scler* 2010 Jul;16:893-896.

137. Watson GM, Keltner JL, Chin EK, Harvey D, Nguyen A, Park SS. Comparison of retinal nerve fiber layer and central macular thickness measurements among five different optical coherence tomography instruments in patients with multiple sclerosis and optic neuritis. *J Neuroophthalmol* 2011 Jun;31:110-116.

138. Warner CV, Syc SB, Stankiewicz AM, Hiremath G, Farrell SK, Crainiceanu CM. The impact of utilizing different optical coherence tomography devices for clinical purposes and in multiple sclerosis trials. *PLoS One* 2011;6:22947.

139. Wu Z, Vazeen M, Varma R, et al. Factors associated with variability in retinal nerve fiber layer thickness measurements obtained by optical coherence

tomography. *Ophthalmology* 2007;114:56-63.

140. Kakinoki M, Sawada O, Sawada T, et al. Comparison of macular thickness between Cirrus HD-OCT and Startus OCT. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2009;40:135-140.

141. Krebs I, Falkner-Radler C, Hagen S, et al. Quality of the threshold algorithm in age-related macular degeneration: Stratus versus Cirrus OCT. *Invest ophthalmol Vis Sci* 2009;50:995-1000.

142. Kiernan DF, Hariprasad SM, Chin EK, et al. Prospective comparison of Cirrus and Stratus optical coherence tomography for quantifying retinal thickness. *Am J Ophthalmol* 2009;147:267-275.

143. Rebolleda G, González-López JJ, Muñoz-Negrete FJ, Oblanca N, Costa-Frossard L, Álvarez-Cermeño JC. Color-code agreement among stratus, cirrus, and spectralis optical coherence tomography in relapsing-remitting multiple sclerosis with and without prior optic neuritis. *Am J Ophthalmol* 2013;155(5):890-897.

144. Syc SB, Saidha S, Newsome SD, Ratchford JN, Levy M, Ford E, et al. Optical coherence tomography segmentation reveals ganglion cell layer pathology after optic neuritis. *Brain* 2012;135: 521–533.

145. Huang-Link YM, Al-Hawasi A, Lindehammar H. Acute optic neuritis: retinal ganglion cell loss precedes retinal nerve fiber thinning. *Neurol Sci* (2015) 36:617–620.

146. Harweth RS, Wheat JL, Rangaswamy NV. “Age-related losses of retinal ganglion cells and axons”. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 4437 - 4443.

147. Ogden TE. Nerve fiber layer of the primate retina: thickness and glial content. *Vision Res* 1983;23:581-587.

148. Mwanza JC, Durbin MK, Budenz DL, et al. Profile and predictors of normal ganglion cell-inner plexiform layer thickness measured with frequency-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 7872–7879.

149. Ratchford JM, Saidha S, Sotirchos E, Oh J, Seigo M, Eckstein C, et al. Active MS is associated with accelerated retinal ganglion cell/inner plexiform layer thinning. *Neurology* 2013; 80(1): 47–54.

150. Mwanza J-C, Oakley JD, Budenz DL, Chang RT, Knight OJ, Feuer WJ. Macular Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer: Automated Detection and Thickness

Reproducibility with Spectral Domain–Optical Coherence Tomography in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 8323–8329.

151. Oberwahrenbrock T, Weinhold M, Mikolajczak J, Zimmermann H, Paul F, Beckers I, et al. Reliability of Intra-Retinal Layer Thickness Estimates. *PLoS One*. 2015 Sep 8;10:0137316.

152. Albrecht P, Ringelstein M, Müller AK, Finis D, Geerling G, Cohn E, et al. Degeneration of retinal layers in multiple sclerosis subtypes quantified by optical coherence tomography. *Mult Scler* 2012; 18: 1422-1429.

153. González-López JJ, Rebolleda G, Leal M, Oblanca N, Muñoz-Negrete FJ, Costa-Frossard L, et al. Comparative diagnostic accuracy of ganglion cell-inner plexiform and retinal nerve fiber layer thickness measures by Cirrus and Spectralis optical coherence tomography in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Biomed Res Int* 2014; Article ID 128517.

154. Walter SD, Ishikawa H, Galetta KM, Sakai RE, Feller DJ, Henderson SB, et al. Ganglion cell loss in relation to visual disability in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 2012 Jun;119(6):1250-1257.

155. Saidha S, Syc SB, Ibrahim MA, Eckstein C, Warner CV, Farrell SK, et al. Primary retinal pathology in multiple sclerosis as detected by optical coherence tomography. *Brain* 2011;134:518–533.

156. Shindler KS, Ventura E, Dutt M, Rostami A. Inflammatory demyelination induces axonal injury and retinal ganglion cell apoptosis in experimental optic neuritis. *Exp Eye Res* 2008; 87: 208–213.

157. Rebolleda G, Muñoz Negrete FJ. ¿Segmentación macular en Neuro-Oftalmología: descriptiva o predictiva? *Arch Soc Esp Oftalmol* 2013; 88: 289-290.

158. Fairless R, Williams SK, Hoffmann DB, et al. Preclinical retinal neurodegeneration in a model of multiple sclerosis. *J Neurosci* 2012; 32: 5585–5597.

159. Gabilondo I, Martínez-Lapiscina EH, Martínez-Heras E, Fraga-Pumar E, Llufríu S, Ortiz S, et al. Trans-synaptic axonal degeneration in the visual pathway in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2014; 75: 98–107.

160. Klistorner A, Sriram P, Vootakuru N, Wang C, Barnett MH, Garrick R ,et al. Axonal loss of retinal neurons in multiple sclerosis associated with optic radiation lesions. *Neurology* 2014; 82:

2165–2172.

161. Balk LJ, Steenwijk MD, Tewarie P, Daams M, Killestein J, Wattjes MP, et al. Bidirectional trans-synaptic axonal degeneration in the visual pathway in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; Jun 27. doi: 10.1136/jnnp-2014-308189. [Epub ahead of print].

162. Stys PK, Zamponi GW, van Minnen J, et al. Will the real multiple sclerosis please stand up? *Nat Rev Neurosci* 2012; 13: 507–514.

163. Cheung CY, Leung CK, Lin D, et al. Relationship between retinal nerve fiber layer measurements and signal strength in optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2008;115:1347-135.

164. Vizzeri G, Bowd C, Medeiros F, et al. Effect of signal strength and improper alignment on the variability of stratus optical coherence tomography retinal nerve fiber layer thickness measurements. *Am J Ophthalmol* 2009;148:249-255.

165. Budenz DL, Fredette MJ, Feuer WJ, et al. Reproducibility of peripapillary retinal nerve fiber thickness measurements with Stratus OCT in glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2008;115:661-666.

166. Tewarie P, Balk L, Costello F, Albrecht P, Balcer L, Calabresi PA, et al. The OSCAR-IB consensus criteria for retinal OCT quality assessment. *PLoS One* 2012; 7: e34823.

167. Schippling S, Balk LJ, Costello F, Albrecht P, Balcer L, Calabresi PA, et al. Quality control for retinal OCT in multiple sclerosis: validation of the OSCAR-IB criteria. *Mult Scler* 2015;21(2):163-170.

168. Jenkins TM, Toosy AT. Optical coherence tomography should be part of the routine monitoring of patients with multiple sclerosis: no. *Mult Scler* 2014; 20(10):1299-301.

169. García-Martín E, Pueyo V, Fernández J, et al. Effect of treatment in loss of retinal nerve fibre layer in multiple sclerosis patients. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2010;85:209–214.

170. Green AJ, McQuaid S, Hauser SL, Allen IV, Lyness R. Ocular pathology in multiple sclerosis: retinal atrophy and inflammation irrespective of disease duration. *Brain* 2010;133:1591–1601.

171. Garcia-Martin E, Polo V, Larrosa JM, Marques ML, Herrero R, Martin J, et al. Retinal layer segmentation in patients with multiple sclerosis using spectral

- domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2014;121(2):573-579.
172. Gelfand JM, Nolan R, Schwartz DM, Graves J, Green AJ. Microcystic macular oedema in multiple sclerosis is associated with disease severity. *Brain* 2012;135:1786–1793.
173. Rebolleda G, Diez-Alvarez L, Casado A, Sánchez-Sánchez C, de Dompablo E, González-López JJ, et al. OCT: New perspectives in neuro-ophthalmology. *Saudi J Ophthalmol* 2015;29(1):9-25.
174. Saidha S, Sotirchos ES, Ibrahim MA, Crainiceanu CM, Gelfand JM, Sepah YJ, et al. Microcystic macular oedema, thickness of the inner nuclear layer of the retina, and disease characteristics in multiple sclerosis: A retrospective study. *Lancet Neurol* 2012;11:963–972.